

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1976

N° 274

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Enseignements tirés de l'étude biologique
de 70 malades porteurs
d'une récidence ulcéreuse post-opératoire.

par

M.^{elle} **Anne-Marie JUSTUM**

Née le 9 Juin 1947 à LA BARRE EN OUCHE - EURE -

Présentée et Soutenue Publiquement le... **13. FEV. 1976** ...

Président. M, le Professeur, A. VALLA

S.P.E.P.S.C.

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1976

N° _____

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Enseignements tirés de l'étude biologique
de 70 malades porteurs
d'une récurrence ulcéreuse post-opératoire.

par

M.^{elle} Anne-Marie JUSTUM

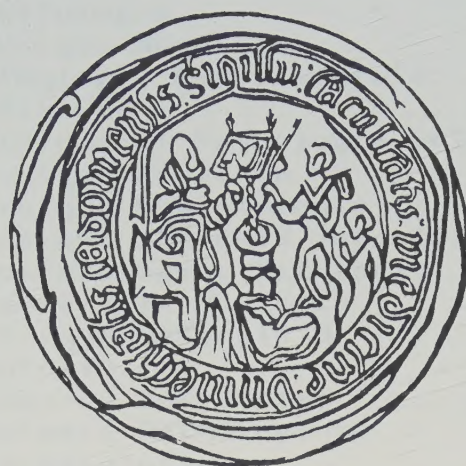
Née le 9 Juin 1947 à LA BARRE EN OUCHE - EURE -

Présentée et Soutenue Publiquement le

Président .M, le Professeur, A. VALLA

S.P.E.P.S.C.





Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique Chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique Médicale
FOUCAULT	Pathologie Expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et Pathologie Chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique Médicale A
LEVY	Clinique Obstétricale
LHIRONDEL Jean	Clinique Médicale Infantile
MOREL Claude	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie Médicale
OLIVIER	Clinique Médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine Opératoire
ROUSSELOT	Anatomie Pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine Générale et Thérapeutique
VILLEY	Clinique Médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie Médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie - Génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

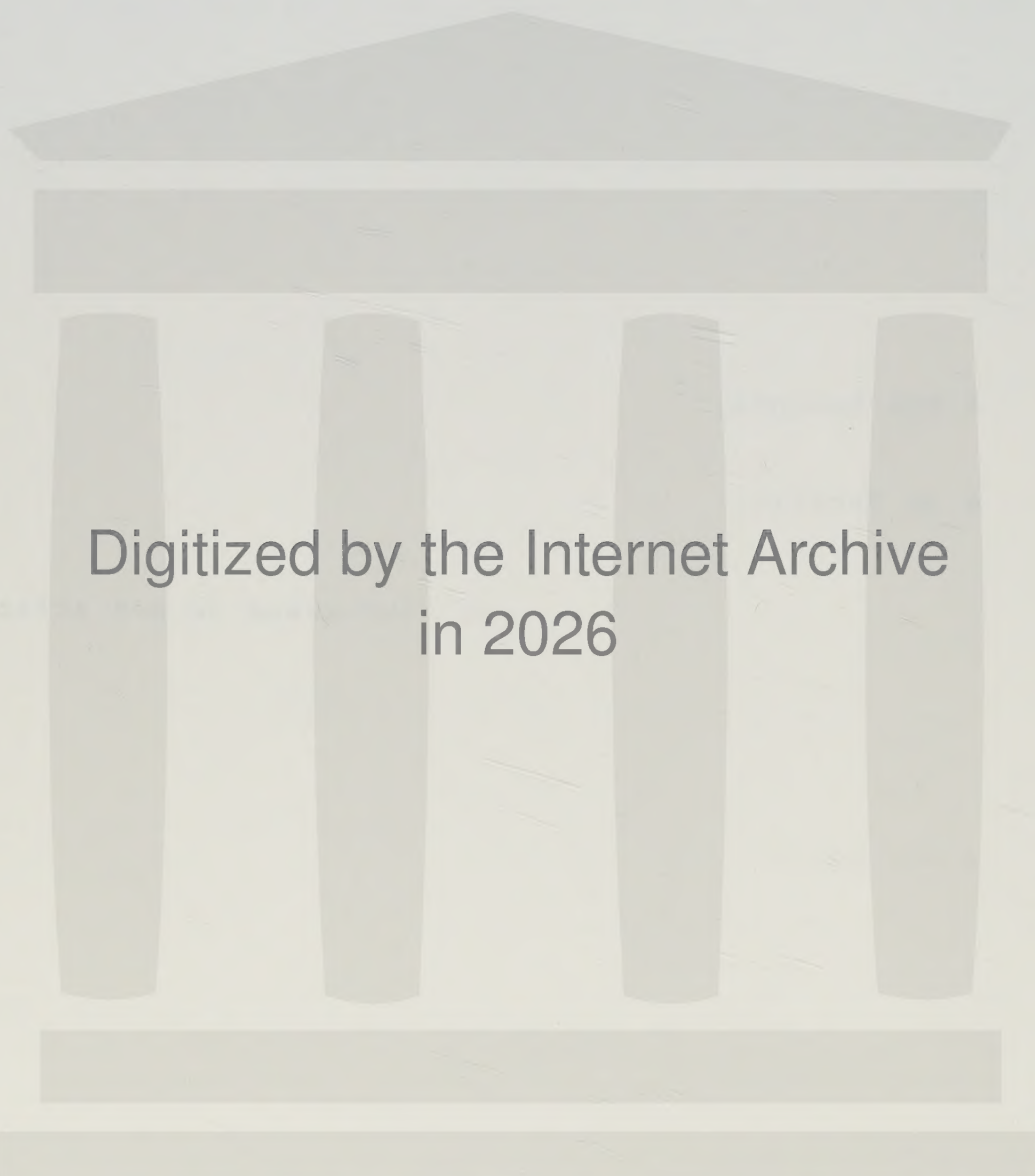
MM. ADAM	Neuro-Chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, Traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, Réanimation Médicale
BEUVE-MERY	Médecine Interne
BEZARD	Chirurgie Générale
DAVERNE	Electro-Radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
MM. DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine Préventive et Santé Publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie Générale
HOUTTEVILLE	Neurochirurgie
Mme LECACHEUX	Maladies Infectieuses
MM. LECHEVALIER	Neurologie
LECOQ	Ophtalmologie
LEYMARIE	Biochimie Médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie Pathologique
MOREL Pierre	Psychiatrie d'Adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, Obstétrique
POTIER J.C.	Médecine Expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
VERWAERDE	Thérapeutique
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé)

A mes Parents,

A ma Famille,

en témoignage de mon affection,

A mes Amis,



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550809_0002

A mon Maître,

Monsieur le Professeur A. VALLA,

qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance, pour tout ce que je lui dois.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. MIGNON,

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et guidée dans son élaboration; qu'il reçoive ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

Je remercie aussi,

Monsieur le Professeur Agrégé M. GIGNOUX,

d'avoir bien voulu accepter de juger cette thèse et nous donner son avis sur ce sujet qu'il connaît particulièrement.

Je remercie tout particulièrement

Monsieur le Professeur Agrégé J.C. VERWAERDE,

pour l'enseignement et l'aide qu'il m'a apportés durant mon internat.

Qu'il soit assuré de ma respectueuse amitié.

A mes Maîtres d'Internat,

Monsieur le Professeur BONFILS

m'a accueillie avec bienveillance dans son laboratoire; ce sont d'ailleurs des résultats de maladies explorés dans son unité qui ont été exploités dans cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude.

Je remercie aussi Monsieur le Professeur BERNIER

de m'avoir acceptée dans son service où je souhaite profiter au maximum de l'enseignement clinique et physiologique qu'il y prodigue.

A Monsieur le Doyen VILLEY,

dont j'ai été l'externe puis l'interne.

Qu'il soit remercié pour les connaissances qu'il m'a inculquées, son sens clinique et sa rigueur resteront pour moi un exemple.

A tous les Chercheurs et Techniciens de l'unité
de recherche qui ont participé à l'exploitation
de ces dossiers, en particulier :

Messieurs J. VATIER, J.P. ACCARY

Mesdames E. BOUDOU, M. ABASTADO et CH. POITEVIN.

P L A N

INTRODUCTION.

MATERIEL ET METHODES.

- I) Etude de la population d'U.A.
- II) Etude de la population de référence,
- III) Méthodes :
 - a) technique du tubage.
 - b) mesure de la masse cellulaire fundique.
 - c) étude physio-pathologique.
- IV) Résultats :
 - ★ Secrétion basale.
 - ★ Secrétion acide maximale.
 - ★ Etude physio-pathologique :
 - A) persistance d'une stimulation vagale.
 - B) recherche d'un facteur gastrique.
 - C) recherche d'autres facteurs étiopathogéniques.

DISCUSSION.

- I) Discussion du matériel employé.
- II) Conditions techniques.

III) Diagnostic positif et physio-pathologique :

- 1) Valeur diagnostique du tubage.
- 2) Apports du tubage à la précision du mécanisme physiologique de l'U.A.
 - A) recherche d'une persistance de la stimulation vagale.
 - B) recherche d'une hyperstimulation gastrinique.

IV) Intérêt pronostique du tubage.

CONCLUSION.

ENSEIGNEMENTS TIRES DE L'ETUDE BIOLOGIQUE DE 70 MALADES
PORTEURS D'UNE RECIDIVE ULCEREUSE POST-OPERATOIRE

INTRODUCTION

L'ulcère anastomotique, ou la récédive ulcéreuse post-opératoire ou encore l'ulcère peptique est la condition essentielle au cours de laquelle la plupart des chirurgiens demandent une exploration fonctionnelle gastrique. C'est qu'en effet, dans cette condition clinique, toujours évocatrice d'une maladie virulente, le chirurgien attend de la biologie des informations qui lui seront indispensables.

-- Ces informations sont d'abord d'ordre diagnostique, car même depuis la mise à la disposition du clinicien de l'endoscopie, le diagnostic de récédive ulcéreuse post-opératoire peut rester difficile.

-- Mais c'est surtout en fait des informations d'ordre physio-pathologique que le chirurgien demande au biologiste.

Or, depuis quelques années il est évident que les moyens mis à la disposition des biologistes se sont développés :

-- Le dosage radio-immunologique de la gastrine permet habituellement de reconnaître le diagnostic de syndrome de Zollinger Elison, hantise, à juste titre, du chirurgien.

-- L'introduction de stimulants tels l'Histalog ou la Pentagastrine permettant d'obtenir sans trop d'effets secondaires, une stimulation maximale en vue d'apprécier la masse des cellules pariétales de l'estomac.

-- Une meilleure connaissance des conditions de réalisation du test de Hollander et de ses critères d'appréciation.

-- Pratique devenue plus courante du dosage de la pepsine, complément de celui de la sécrétion acide.

D'habitude, dans le courant de l'exploration fonctionnelle de l'estomac, seul un ou au maximum deux des moyens d'approche physio-pathologique sont mis en oeuvre. Dans ce travail, il nous a été possible d'exploiter une population d'ulcères anastomotiques certains chez lesquels ces moyens diagnostiques ont été utilisés. Le propos est donc de reconnaître de quelle manière ces moyens ont contribué à approcher la physio-pathologie de la récurrence ulcéreuse et ainsi à guider le geste chirurgical.

- ° -

MATERIEL ET METHODES

I - ETUDE DE LA POPULATION D'ULCERES ANASTOMOTIQUES :

A) Définition de la population étudiée :

Soixante dix individus des deux sexes (63 hommes et 7 femmes) d'âge moyen égal à 47 ans (les extrêmes allant de 21 à 79 ans), atteints d'ulcère anastomotique (U.A.) après opération pour ulcère duodénal (64 cas) ou juxta-pylorique (6 cas) forment la matière de cette étude.

N'ont été retenues pour ce travail que les ulcérations chroniques, post-opératoires, développées sur l'anse anastomotique, la ligne d'anastomose gastro-intestinale ou la ligne de suture de la pyloroplastie, ainsi que les récidives duodénales d'un ulcère duodénal.

Ont été exclus, par contre, de l'analyse, les exulcérations des stomites, les ulcères gastriques post-opératoires ainsi que les ulcères anastomotiques pouvant compliquer : les interventions pour ulcère gastrique, les duodéno-pancréatectomies céphaliques et les gastro-entéro-anastomoses pour sténose duodénale non ulcéreuse.

En définitive, dans cette étude, n'ont été considérés comme porteurs d'un ulcère anastomotique cer-

tain, que les individus chez lesquels l'U.A. a été :

1) confirmé à l'intervention, quelles que soient les données cliniques et para-cliniques,

2) en l'absence de confirmation histologique, l'U.A. a été vu, à la fois radiologiquement et endoscopiquement. En cas de contrôle unique (radiologique ou endoscopique), il a été exigé que la lésion soit associée à un syndrome ulcéreux franc.

B) Critères de sélection :

L'authenticité de l'ulcère anastomotique a été établie sur des données cliniques, radiologiques, endoscopiques ou anatomiques dans les proportions suivantes :

1) L'ulcère anastomotique a été retrouvé chez 35 malades lors de la laparotomie chirurgicale.

2) Chez les 35 autres malades, l'ulcère n'a pu être confirmé anatomiquement :

- malades ayant refusé l'intervention : 6
- malades non encore réopérés ou bien perdus de vue : 25
- malades ayant subi une vagotomie par voie thoracique : 4

Ces 35 malades ont été néanmoins retenus car l'ulcère anastomotique était, soit :

- visible radiologiquement et endoscopiquement : 15
- radiologiquement ou endoscopiquement visible, mais alors associé à un syndrome douloureux de type ulcéreux franc : 20.

C) Données épidémiologiques concernant la maladie ulcéreuse causale et l'ulcère anastomotique :

1) L'âge des malades au début des premières

manifestations de la maladie ulcéreuse duodénale a pu être précisé dans 58 cas; il est inférieur à 30 ans dans 28 cas et supérieur à 50 ans dans 7 cas, compris entre 30 et 50 ans pour les autres.

2) Des complications sont survenues fréquemment dans l'évolution de la maladie ulcéreuse duodénale :

- hémorragies : 14 cas
- perforations : 13 cas
- sténoses : 7 cas
- dans les autres cas, la maladie ulcéreuse était réputée rebelle au traitement médical.

3) En ce qui concerne l'ulcère anastomotique, le délai moyen de survenue, établi à partir de 54 cas, excluant les ulcères anastomotiques itératifs, est, en moyenne, de 53 mois, les extrêmes allant de 15 jours à 14 ans.

4) Type d'intervention.

Au moment de l'étude sécrétoire gastrique, les 70 cas d'ulcère anastomotique se répartissent en 2 groupes :

- pour 56 d'entre eux, il s'agit du premier ulcère post-opératoire (tableau I).
- pour les 14 autres cas, il s'agit de récurrences ulcéreuses post-opératoires ayant conduit à des interventions itératives (tableau II).

D) Données sémiologiques :

L'ulcère anastomotique s'est manifesté par un syndrome douloureux épigastrique dans 43 cas, des hémorragies dans 14 cas, une fistule gastro-jéjunocolique dans 3 cas, enfin une perforation en péritoine cloisonné 2 fois.

--

TABLEAU I

Type de la première intervention réalisée pour ulcère
duodénal dans 56 cas d'ulcères anastomotiques.

	Procédés chirurgicaux ne comportant pas de vagotomie			Procédés chirurgicaux comportant une vagotomie tronculaire bilatérale			
	Gastroentéro- stomie isolée	Gastrect- omie des 2/3		Pyloro- plastie	Gastroentéro- stomie	Gastrect- omie des 2/3	
		BI	BII			BI	BII
Nombre de cas	3	18	20	6	5	3	1
Total:	41			15			

TABLEAU III

Type de l'intervention réalisée pour ulcère duodénal
chez les 31 individus de la population de référence.

	Procédés chirurgicaux ne comportant pas de vagotomie			Procédés chirurgicaux comportant une vagotomie tronculaire bilatérale			
	Gastroentéro- stomie isolée	Gastrect- omie des 2/3		Pyloro- plastie	Gastroentéro- stomie	Gastrect- omie des 2/3	
		BI	BII			BI	BII
Nombre de cas	0	3	6	11	8	2	1
Total:	9			22			

TABEAU II

Type des interventions réalisées chez 14 malades présentant un nouvel ulcère anastomotique après une première réintervention, ulcères itératifs.

Traitement de l'ulcère duodenal initial			Gastroentéro- stomie isolée	Gastrectomie des 2/3	Vagotomie + drainage
<u>Traitement</u> de <u>l'ulcère</u> <u>anastomotique</u>	1ère R E I N T E R V E N T I O N	Gastrectomie des 2/3	4*		3
		Dégastro- gastrectomie		4	
		Dégastro- gastrectomie + vagotomie		3	
		Vagotomie ou re- vagotomie			

* Deux de ces malades ont eu une deuxième récurrence de l'ulcère anastomotique et ont subi une dégastrogastrectomie avant de refaire une troisième récurrence au niveau de l'anastomose.

II - ETUDE DE LA POPULATION DE REFERENCE :

A) Définition de la population :

Trente et un individus des deux sexes (29 hommes et 2 femmes) ayant subi un tubage gastrique après intervention pour ulcère duodénal ont été étudiés à titre comparatif. Leur moyenne d'âge est de 40 ans, les extrêmes allant de 25 à 45 ans.

B) Les critères de sélection :

N'ont été retenus pour cette étude que les individus chez qui le tubage avait été pratiqué à titre systématique, en dehors de toute plainte digestive, ainsi que ceux se plaignant de troubles fonctionnels variés chez qui toute récurrence ulcéreuse avait été éliminée formellement par la radiologie ou la fibroscopie.

C) Les types d'intervention chirurgicale

pratiqués chez ces 31 témoins figurent sur le tableau III.

D) Le délai

entre l'intervention et la date du tubage est beaucoup plus court (17 mois en moyenne, extrêmes d'un mois à 8 ans) chez les sujets ayant subi une vagotomie avec drainage que chez les individus gastrectomisés où il s'étend de 4 mois à 30 ans avec une moyenne de 8 ans.

--

III - METHODES :

A) La technique du tubage :

L'exploration sécrétoire gastrique a été réalisée selon les modalités décrites par notre groupe (37).

Nous n'en rappellerons ici que les données essentielles ; après 12 heures de jeûne, la sécrétion gastrique est recueillie par fractions de 15 minutes ; le premier échantillon, considéré comme le liquide présent à jeûn dans l'estomac, n'est pas retenu pour l'analyse ; la bonne position de la sonde est vérifiée par l'épreuve de l'eau : récupération d'au moins 80 % de 20 cc d'eau ingérée quelques minutes auparavant par le malade.

B) Mesure de la masse cellulaire fundique :

1) Stimulants employés :

a- dans le groupe des ulcères anastomotiques, l'excitation maximale de la sécrétion acide de l'estomac a été obtenue en employant, selon les cas, l'Histalog ou la Pentagastrine après une basale de 60 à 120 minutes.

- L'Histalog, analogue de l'Histamine, a été administré par voie sous-cutanée à la dose maximale de 2 mg/kg chez 25 individus. Pour des raisons de sécurité cependant, la quantité administrée n'a jamais dépassé, chez un même individu, 130 mg, de même la dose injectée a été réduite à 1,5 mg/kg chez les patients âgés de plus de 55 ans.

- La Pentagastrine (composé synthétique qui comporte

le tétrapeptide terminal de la gastrine) a été administrée par voie sous-cutanée à la dose de 6 γ /kg chez 22 malades et par voie intra-veineuse à la dose de 6 γ /kg/H, après dilution extemporanée dans du sérum salé physiologique (0,15 mole de NaCl),

b- dans la population de témoins, la pentagastrine a été administrée par voie sous-cutanée chez 11 et par voie intra-veineuse chez 10 d'entre eux.

Précisons que le mode d'administration des stimulants n'a pas d'effet notable sur la sécrétion gastrique, de même la nature du stimulant : ce qui importe est d'administrer le stimulant à dose maximale, seule capable de mettre en activité toutes les cellules sécrétrices (22).

2) Eléments mesurés :

Dans chaque échantillon de 15 mn de recueil de sécrétion, sont appréciés :

- le volume en ml, un éventuel reflux biliaire étant détecté par la réaction de Gmelin,
- les concentrations acide libre et acide total, exprimées en mEq/l, sont évaluées par titrimétrie contre NaOH décimale utilisant des indicateurs colorés (méthode de Topfer-Linossier). Seule l'acidité libre est utilisée pour le calcul des débits.
- l'activité protéolytique du suc gastrique est mesurée selon une méthode dérivée de celle d'Anson-Mirsky (digestion d'un substrat hémoglobinique par les enzymes protéolytiques du suc gastrique) et automatisée à l'aide d'un autoanalyseur Technicon selon Vatie et Coll. (36).

La concentration de pepsine est donnée dans la plupart des cas en microgrammes de tyrosine libérée par millilitre de substrat et pour les récents dosages en unité internationale de pepsine qui correspond à la micromole de tyrosine libérée par minute d'incubation à 37°.

Les résultats des études de la pepsine n'ont été utilisés que dans une optique physiopathologique ainsi qu'il en sera exposé plus loin.

- le dosage de la gastrinémie à jeun sur sérum prélevé à 8 heures le matin est pratiqué selon la méthode de Yalow et Berson (42).

3) Expression des résultats :

a- Pour la sécrétion basale, on retient :

- le chiffre de concentration acide libre maximale en mEq/l.
- le débit d'acide libre horaire (D.A.B.L.) en mEq/h qui est égal au produit de la concentration acide libre par le volume de chacun des quatre échantillons constituant une heure de basale, additionnés entre eux. Quand la sécrétion basale est étudiée pendant 2 heures, c'est le débit maximum qui est retenu.

b- Pour la sécrétion stimulée, on retient :

- la concentration acide maximale : C° ac Max.
- ainsi que le pic acide horaire (P.A.H.) qui correspond au double de la somme des 2 échantillons consécutifs de débit acide les plus élevés.

C) Etude physio-pathologique :

1) Tests à l'Insuline :

La stimulation insulinique, réalisée chez les patients vagotomisés en vue de rechercher la persistance d'une innervation vagale, a été effectuée selon 2 techniques :

a- Pour 10 malades ayant un ulcère anastomotique et 10 sujets de la population témoin, l'administration d'insuline ordinaire (Actrapid Novo) a été pratiquée à la dose de 0,2 unités par kilo par voie intra-veineuse rapide après 2 heures de basale : c'est la technique du test de Hollander classique.

Le recueil de la sécrétion stimulée a été pratiqué par fractions de 15 mn pendant 2 heures. Du sang a été prélevé pour doser la glycémie à la 15ème mn, 45ème mn et 75ème mn après l'injection d'insuline.

b- Pour 6 malades ayant un ulcère anastomotique et 10 sujets de la population de référence, l'administration de 20 unités d'insuline ordinaire (Actrapid novo) a été pratiquée par voie intra-veineuse rapide 75 mn après le début d'une perfusion de pentagastrine (6 μ /kg/h) selon le protocole exposé sur le schéma IV.

La sécrétion est recueillie pendant 90 mn après l'injection d'insuline alors que se poursuit la perfusion de pentagastrine : c'est la technique du test Peptavlon-Insuline proposé par Limbosch (27).

2) Interprétation des résultats :

L'efficacité de la vagotomie a été jugée sur différents critères selon le mode de stimulation.

a- Dans le groupe de sujets ayant subi un test de Hollander

Perfusion de Pentagastrine : 6 gamma/kg/h

Injection d'insuline : 20 u. I.V.



BASALE

P 1.

P 11

classique, usage a été fait des critères de Hollander (19) : le test est considéré comme positif quand la concentration acide maximum après insuline s'élève de plus de 20 mEq/l par rapport à la concentration maximum obtenue en basale et de 10 mEq/l quand la concentration acide libre est nulle en basale.

Nous avons aussi retenu à titre comparatif les autres critères proposés ultérieurement :

- existence d'une secrétion basale supérieure à 2 mEq/h ou d'un débit acide horaire de plus de 5 mEq/h sous insuline (Bachrach (3)).
- augmentation de la concentration d'acidité libre dans les 45 premières minutes après l'injection d'insuline (Ross and Kay (33)).
- augmentation du débit acide libre ou total, respectivement supérieure à 1,5 et 2 mEq/h pour la 1ère et la 2ème heure après insuline (Bank et Marks (5)).

Nous avons tenté d'utiliser aussi, conjointement les résultats de la stimulation de la sécrétion acide et de la sécrétion peptique pour interpréter les réponses à l'insuline. Nous avons retenu pour chiffre de concentration basale le taux maximum obtenu dans l'un des deux derniers échantillons de la basale et, comme valeur de débit basal, le débit des deux derniers échantillons multiplié par deux, tant pour la sécrétion acide que pour la sécrétion peptique.

Dans ce protocole, les résultats s'appuient à la fois sur les valeurs des concentrations et des débíts pour les 2 sécrétions acide et peptique.

En ce qui concerne la secrétion acide, une réponse positive nécessite une augmentation d'au moins 20 mEq/l de concentration acide, portant sur un ou plusieurs échantillons recueillis après administration

d'insuline par rapport à la concentration basale maximale.

En utilisant la réponse peptique, le test est dit positif s'il y a une augmentation de la concentration en pepsine de plus de 50 % par rapport à la concentration basale.

Les débits acides et peptiques pendant la 1ère et la 2ème heure après insuline sont comparés successivement au débit basal. Une réponse est dite positive si le rapport débit stimulé sur débit basal, multiplié par cent, moins cent, est positif, négative si le rapport est négatif.

b- Dans le groupe des sujets ayant subi le test Peptavlon-Insuline, l'analyse des résultats a été faite selon la méthode de Limbosch et Coll. développée ci-dessous :

les débits acides et peptiques correspondant à la période d'une heure débutant 15 mn après le début de la perfusion de pentagastrine (P I), sont comparés à ceux de la période d'une heure débutant 30 mn après l'injection d'insuline (P II), période correspondant, rappelons-le, au moment où la stimulation insulínique est surimposée sur l'état de stimulation pentagastrínique selon la formule :

$$\frac{P \text{ II}}{P \text{ I}} \times 100$$

Selon Limbosch et Coll. : chez les ulcéreux duodénaux non encore vagotomisés, les résultats suivants sont obtenus :

est compris entre 47 et 103
pour la sécrétion acide

$$\frac{P \text{ II}}{P \text{ I}} \times 100$$

et entre 130 et 282 pour la
sécrétion de pepsine

chez les sujets vagotomisés :

$$\frac{P \text{ II}}{P \text{ I}} \times 100$$

est compris entre 42 et 126
pour la sécrétion acide
et entre 40 et 115 pour la
sécrétion peptique.

L'étude de la sécrétion peptique lui permet donc de séparer les 2 groupes (tableaux VIII et IX).

--

TABLEAU VIII

Variations de la sécrétion acide sous Peptavlon-Insuline.

Résultats de Limbosh : $\frac{PII}{PI} \times 100 =$

Non vagotomisés: 47 103

Vagotomisés: 42 126

Résultats personnels

Non vagotomisés: 32 99

Ulcéreux anastomotiques
vagotomisés: 69 143

Vagotomisés sans
ulcère anastomotique 63 129

TABLEAU IX

Variations de la sécrétion de pepsine sous Peptavlon-Insuline.

Résultats de Limbosh:

Non vagotomisés: $\frac{PII}{PI} \times 100 =$ 130 28

Vagotomisés: 49 115

Résultats personnels:

Non vagotomisés: 46 154

Ulcéreux anastomoti- 50 165
ques:

Vagtomisés sans 54 163
ulcère
anastomotique:

IV - RESULTATS :

Ils sont représentés dans les figures I à I3 et les tableaux V à XIV.

Il est nécessaire de signaler d'emblée que dans toutes les figures, la valeur médiane (et non la valeurs moyenne) a été indiquée car la répartition des valeurs des populations étudiées ne suit pas un type "Normal", c'est-à-dire Gaussien.

I) Etude de la sécrétion basale (figure I à 6)

A) Ulcères anastomotiques :

1- Etude globale, quel que soit le type d'intervention

* Etude de la concentration acide basale maximale (figures I, 2, 3)

- II malades sur 70 sont achlorhydriques en basale
- 29 ont une concentration acide libre supérieure à 50 mEq/l
- chez II malades parmi lesquels se trouvent 5 Z.E. confirmés anatomiquement, les concentrations acides sont comprises entre 85 et 105 mEq/l.

* Etude du débit acide libre basal : D.A.B.L. (figures 4, 5, 6)

- le D.A.B.L. est supérieur à 2 mEq/h chez 41 malades sur 70.
- 6 ont un D.A.B.L. supérieur ou égal à 10 mEq/h, 3 d'entre eux ont un Z.E.

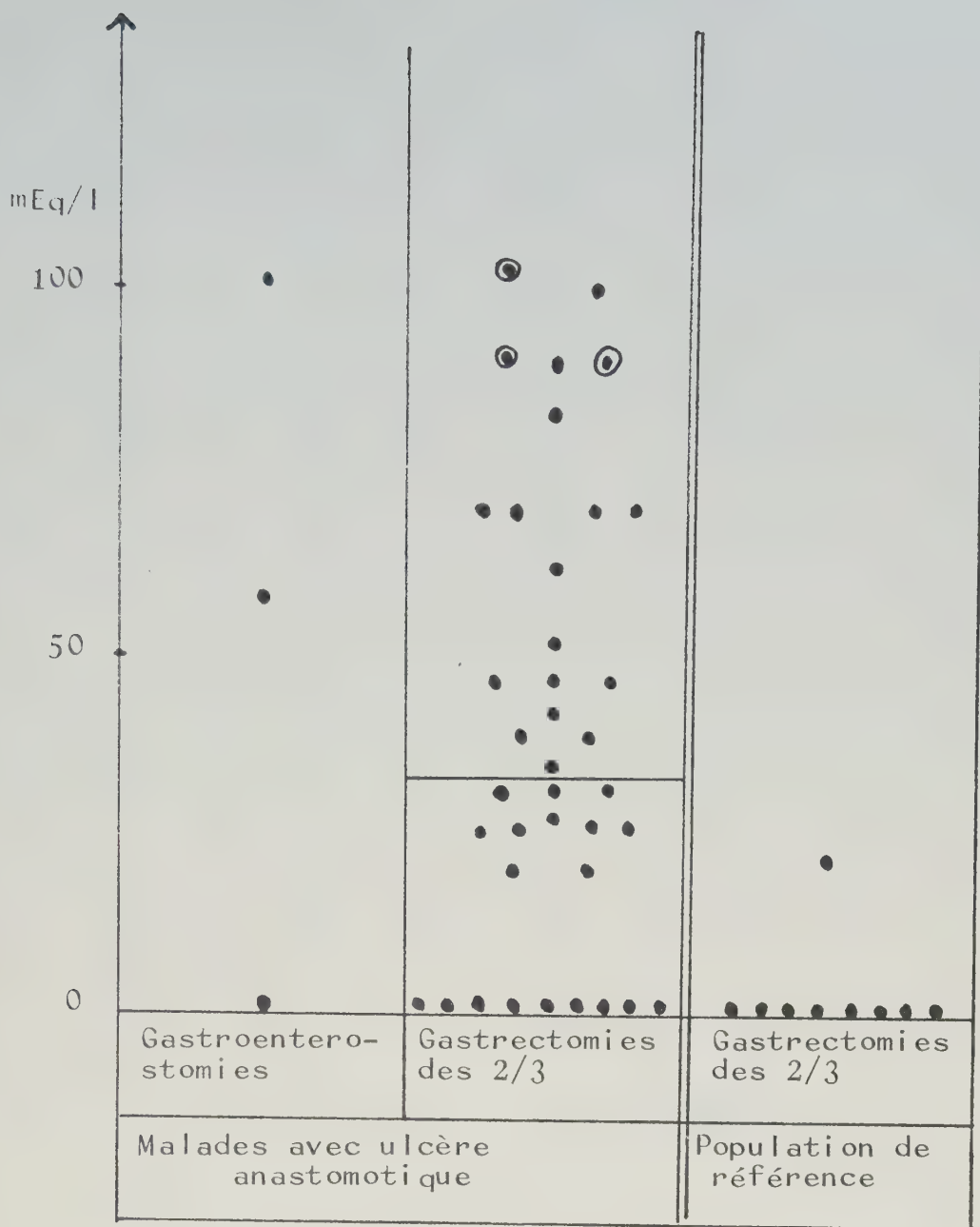


FIGURE 1

Valeurs comparées des concentrations acides libres maximales en mEq/l en sécrétion basale chez les individus n'ayant pas subi de vagotomie mais ayant eu soit une gastroentérostomie isolée, soit une gastrectomie des 2/3 porteurs ou non d'un ulcère anastomotique. (Les valeurs cerclées sont celles des malades ayant un Z.E. confirmé.).

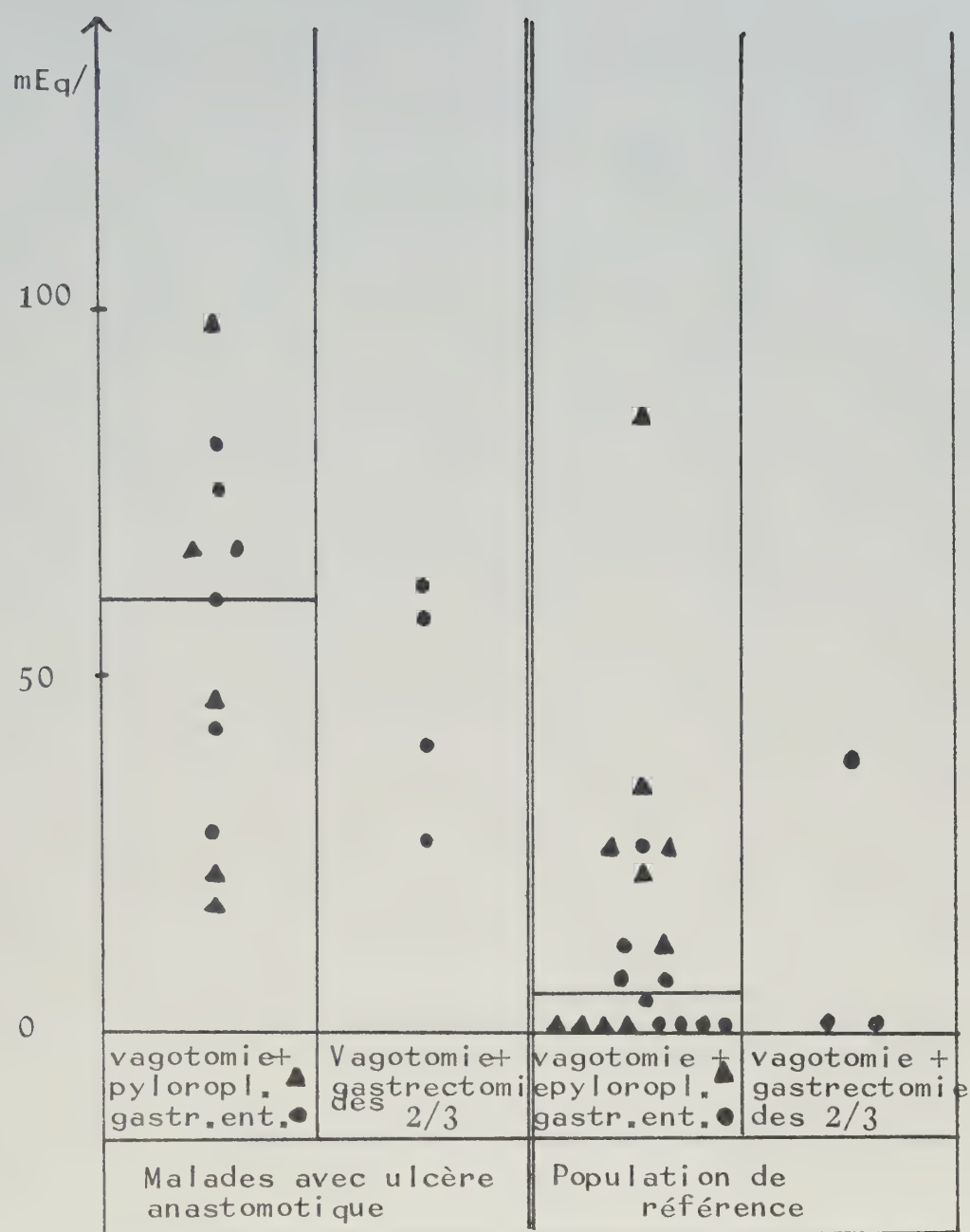


FIGURE 11

Concentrations acides libres maximales en mEq/l obtenues en sécrétion basale chez les individus ayant subi une vagotomie tronculaire bilatérale porteurs ou non d'un ulcère anastomotique.

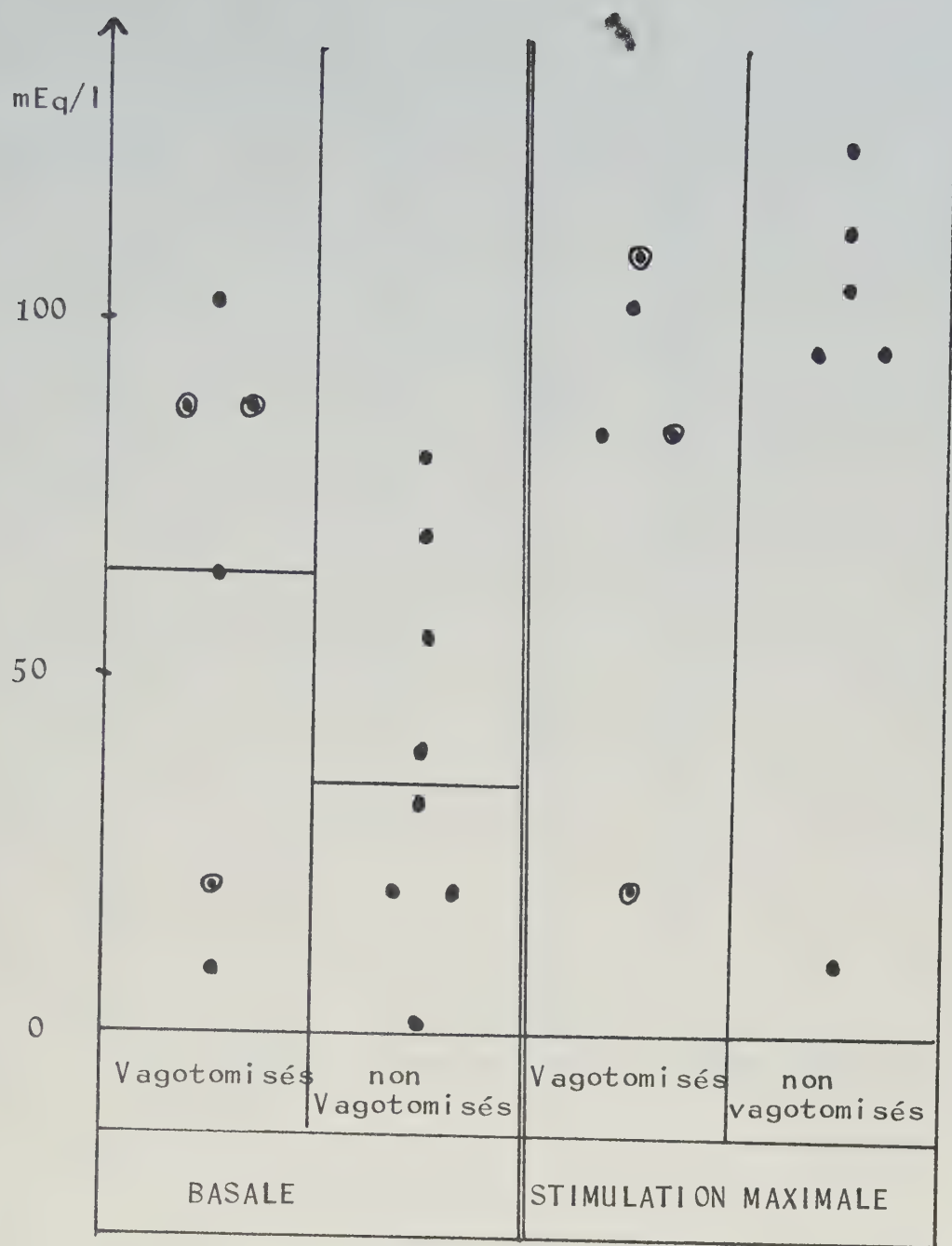


FIGURE III

Concentrations acides maximales en mEq/l obtenues aussi bien en basale que sous stimulation chez les malades explorés pour une récurrence ulcéreuse après une ou plusieurs interventions pour ulcère anastomotique. (Les valeurs cerclées sont celles des malades ayant un Z.E. confirmé.).

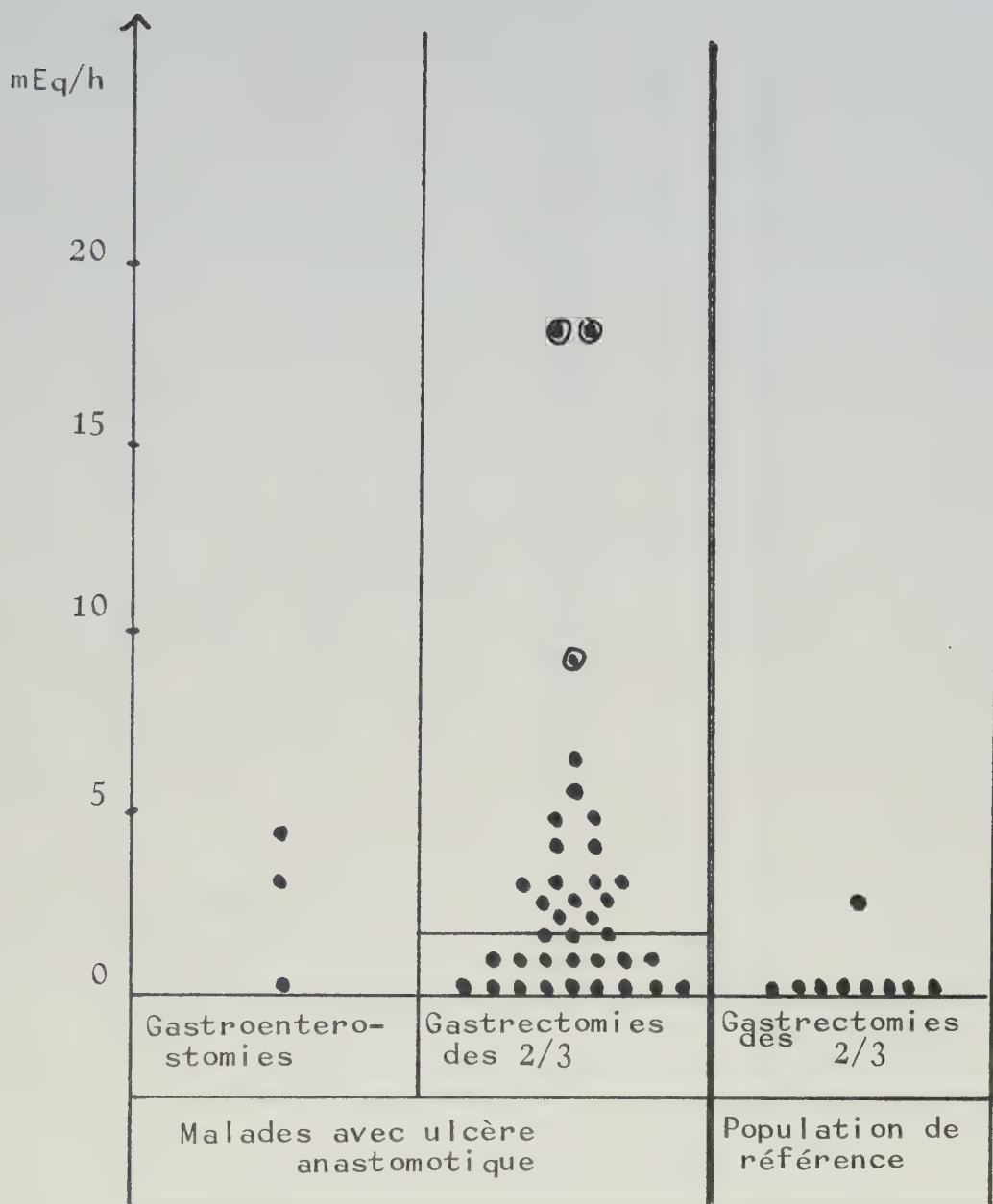
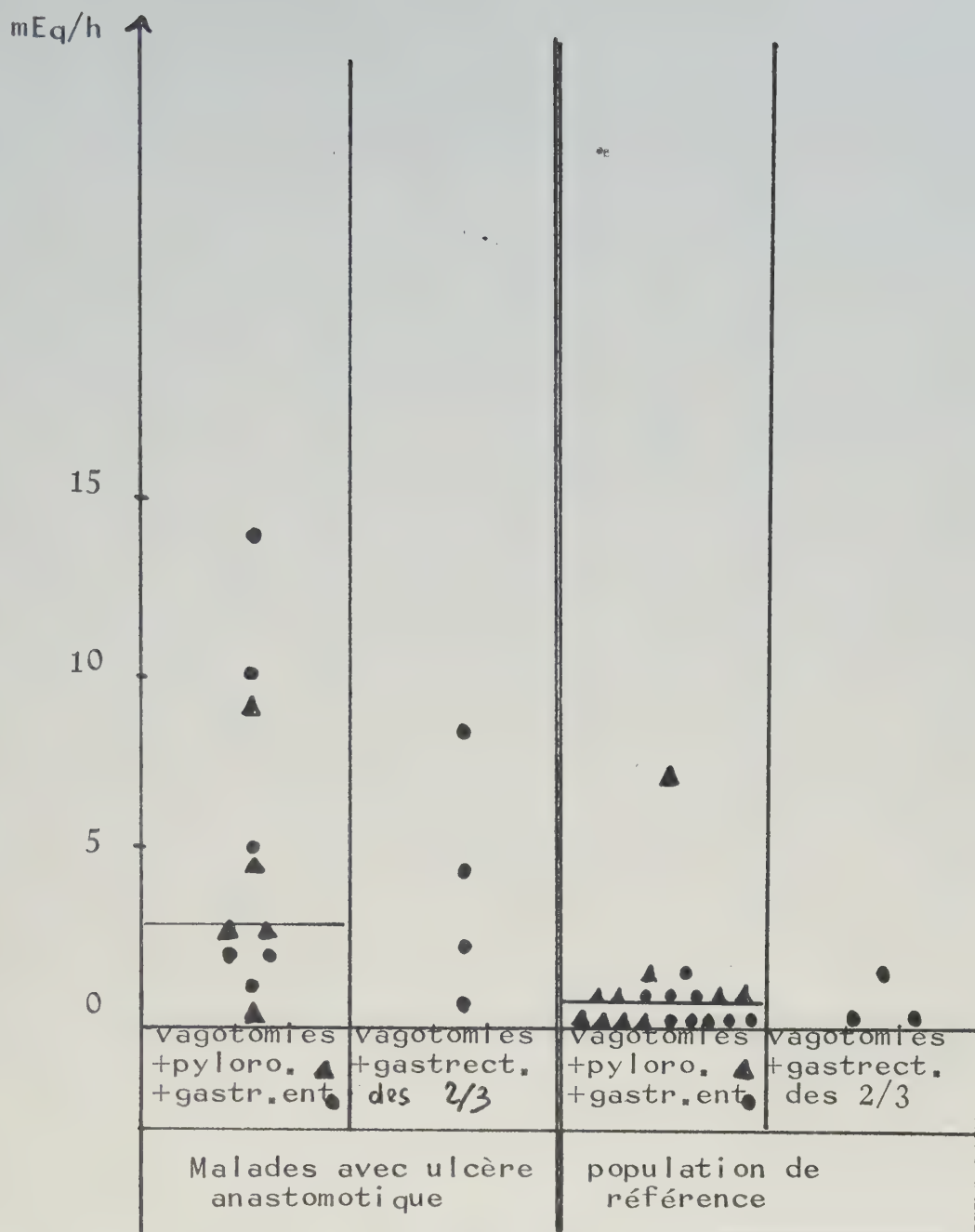


FIGURE IV

Débits acides libres (DABL) en mEq/l obtenus en basale chez les individus n'ayant pas eu de vagotomie mais porteurs d'une gastroenterostomie isolée ou ayant subi une gastrectomie des 2/3 souffrant ou non d'un ulcère anastomotique. (Les valeurs cerclées sont celles des malades ayant un Z.E. confirmé).



Débit acide libre basal (DABL en mEq/h) obtenu par les individus ayant subi une vagotomie tronculaire bilatérale porteurs ou non d'un ulcère anastomotique.

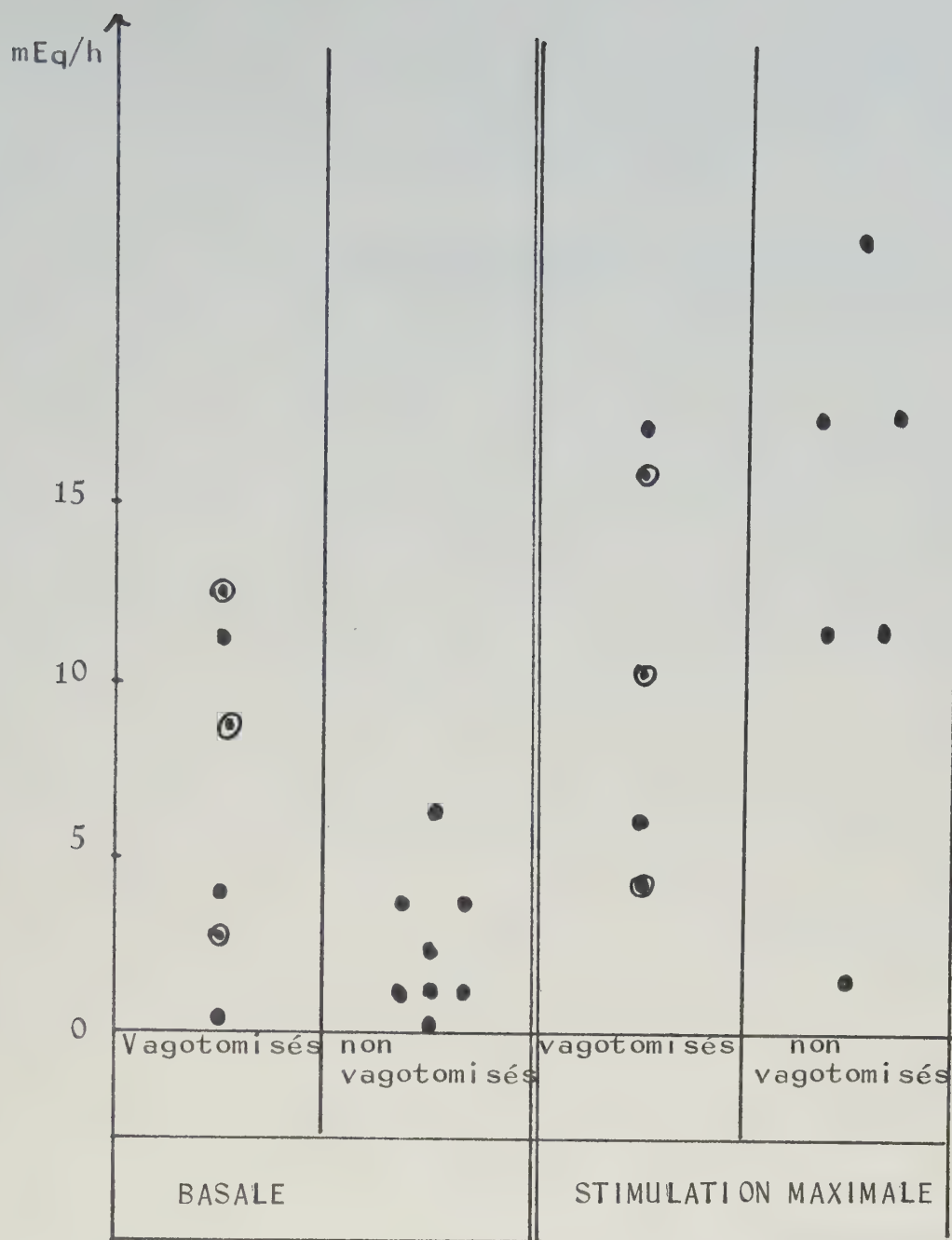


FIGURE VI

Valeur des débits acides libres en mEq/h obtenues en basale et des pics acides horaires obtenus sous stimulation maximale chez les malades explorés pour une **récidive ulcéreuse** après après une ou plusieurs interventions pour ulcère anastomotique. (Les valeurs cerclées sont celles des malades ayant un Z.E. confirmé.).

Les débits les plus élevés atteignent pour 2 malades 18 mEq/h (ces deux malades ont un Z.E.),

2- En fonction du type d'intervention :

Nous avons séparé les malades vagotomisés des non vagotomisés,

Parmi les vagotomisés, certains ont eu une ou plusieurs résections gastriques alors que d'autres, plus nombreux, n'ont eu qu'une intervention de drainage : pyloroplastie ou gastro-entérostomie (figures 2, 3, 5, 6). Les gastro-entérostomies isolées à cause de leur petit nombre, ont été regroupées avec les gastrectomies des 2/3.

Nous ne pouvons "comparer" que les vagotomies avec drainage et les gastrectomies des 2/3, les autres catégories étant trop peu représentées.

Ainsi qu'on peut en juger, aucun des malades ayant eu une vagotomie et un drainage n'est achlorhydrique en basale, alors que 9 des 38 gastrectomisés le sont.

La valeur médiane de la concentration acide libre basale est de :

- 30 mEq/l chez les gastrectomisés
- 60 mEq/l chez les vagotomisés
- par contre, les plus hautes valeurs de concentration sont identiques dans les 2 groupes : 98 et 104 mEq/l.

3- Les ulcères itératifs (figures 3 et 6)

Malgré une ou plusieurs recoupes gastriques, ont des concentrations voisines de celles observées chez les malades ayant un premier ulcère anastomotique.

- extrêmes de 9 à 102 mEq/l, médiane 62 mEq/l pour ceux ayant eu une vagotomie,
- et 0 à 82 mEq/l, médiane 40 mEq/l chez ceux qui n'ont pas subi de vagotomie,
- les débits varient entre 0,2 et 12 mEq/h chez les vagotomisés et de 0 à 6,2 mEq/h chez les non vagotomisés.

B) Population contrôle

c'est-à-dire, rappelons-le : les malades opérés n'ayant pas développé d'ulcère anastomotique.

Les résultats sont exposés sur les mêmes figures que pour les U.A.

1- Quel que soit le type d'intervention :

18 sur 31 sont achlorhydriques en basale et seulement 1 sur 31 a une concentration acide libre supérieure à 50 mEq/l.

Les débits ne sont supérieurs à 2 mEq/h que chez 2 témoins sur 31.

2- En fonction du type d'intervention :

- un seul des 9 sujets ayant subi une gastrectomie des 2/3 n'est pas achlorhydrique en basale.
- 8 sur les 19 ayant eu une vagotomie avec drainage sont achlorhydriques toujours en basale.
- chez les contrôles vagotomisés, la valeur médiane de concentration acide basale est autour de 10 mEq/l alors qu'elle est de 60 mEq/l chez les vagotomisés ayant un ulcère anastomotique.

II) Etude de la sécrétion acide en réponse à une stimulation maximale par l'histalog ou la pentagastrine (figures 3, 6, 7, 8, 9, 10)

A) Ulcères anastomotiques :

I) Résultats globaux indépendamment du type d'intervention :

a- Sous stimulation maximale, aucun malade n'est achlorhydrique, ceci est important

- 52 malades sur 57 ont une concentration acide maximale supérieure à 50 mEq/l
- 24 ont une concentration supérieure à 100 mEq/l (figures 3, 7, 8).

b- Le pic acide horaire (P.A.H.) est supérieur à 15 mEq chez 29 malades sur 57 (figures 6, 9, 10).

2) Résultats selon le type d'intervention :

bien que les populations ne soient pas comparables quant à leur nombre, une juxtaposition peut être tentée :

- P.A.H. de 8 à 50 mEq, médiane II chez les malades ayant subi une vagotomie associée à un drainage (figure 9).
- P.A.H. variant entre 1,1 et 55 mEq, médiane II chez les gastrectomisés (figure 10).

Ces valeurs diminuent chez les gastrectomisés qui ont eu une vagotomie et chez les malades multiopérés pour ulcères récidivants (figures 9 et 6).

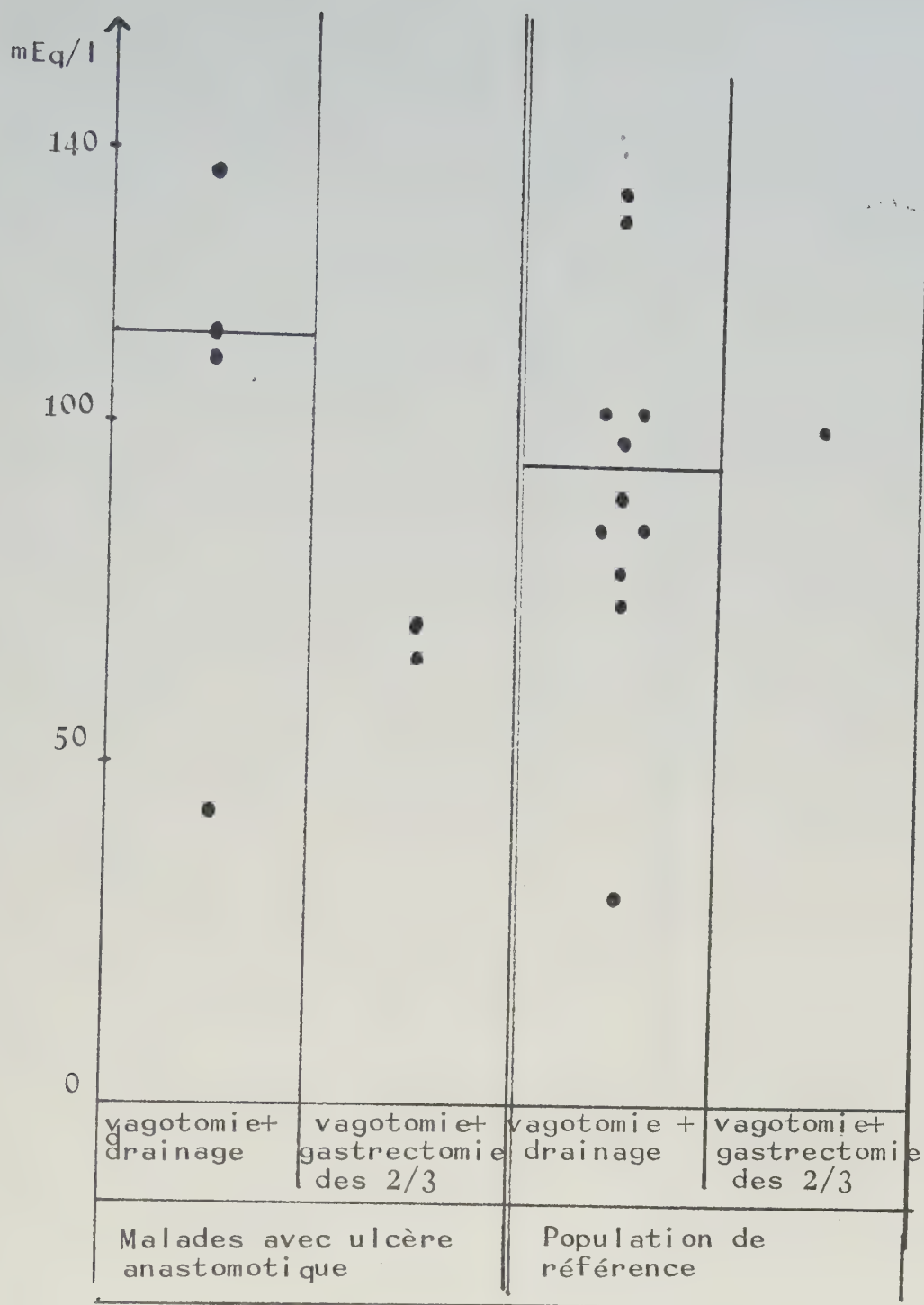


FIGURE VII

Valeurs les plus élevées de concentration acide libre en mEq/l obtenues par une stimulation maximale par la Pentagastrine ou l'Histalog chez les individus ayant subi une vagotomie tronculaire bilatérale porteurs ou non d'un ulcère anastomotique.

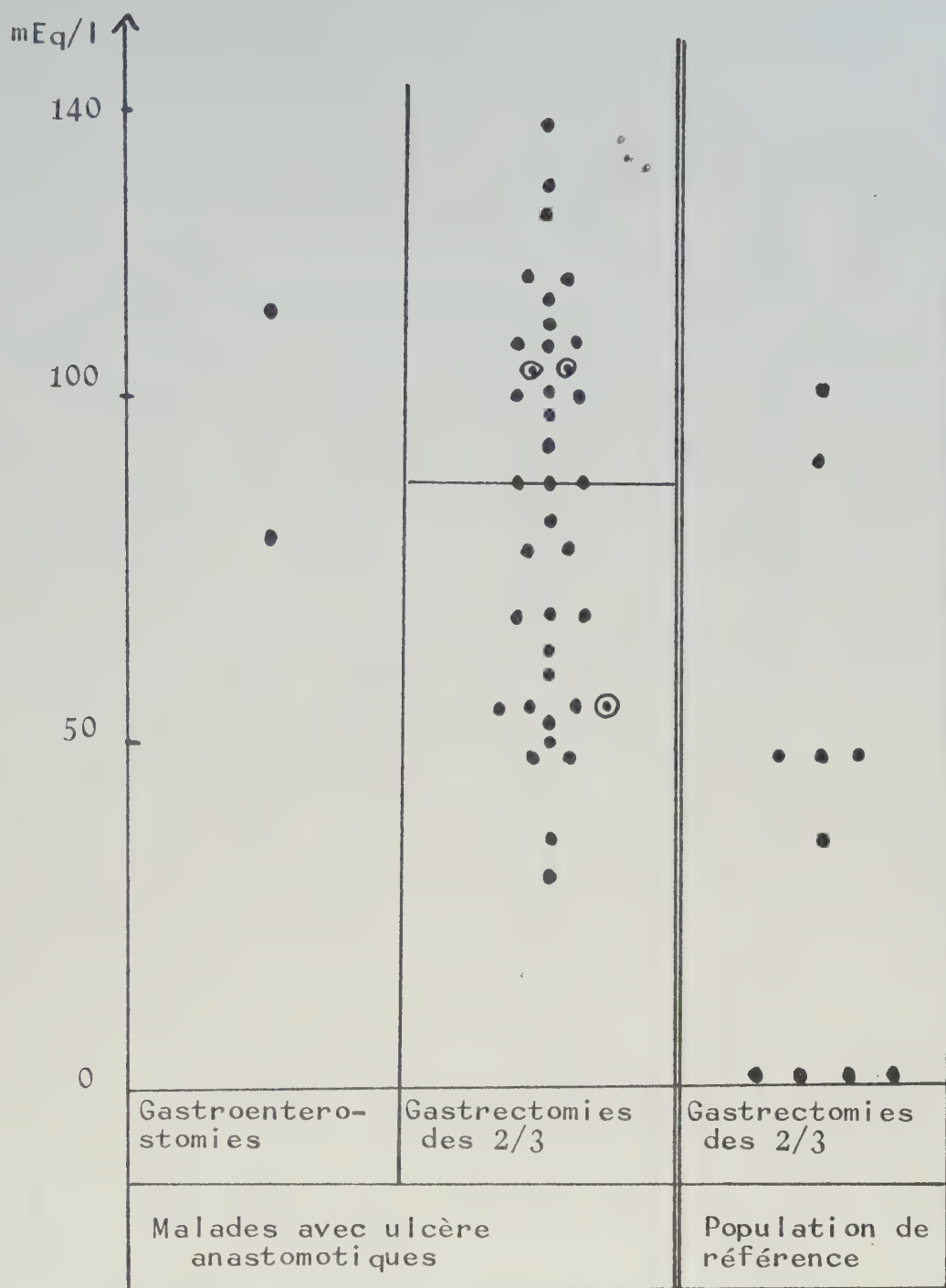


FIGURE VIII

Valeurs les plus élevées de concentration acide libre en mEq/l obtenues par une stimulation maximale par la Pentagastrine ou l'Histalog chez les individus n'ayant pas subi de vagotomie mais ayant eu, soit une gastroenterostomie isolée, soit une gastrectomie des 2/3, porteurs ou non d'un ulcère anastomotique. (Les résultats des malades ayant un Z.E. sont cerclés.)

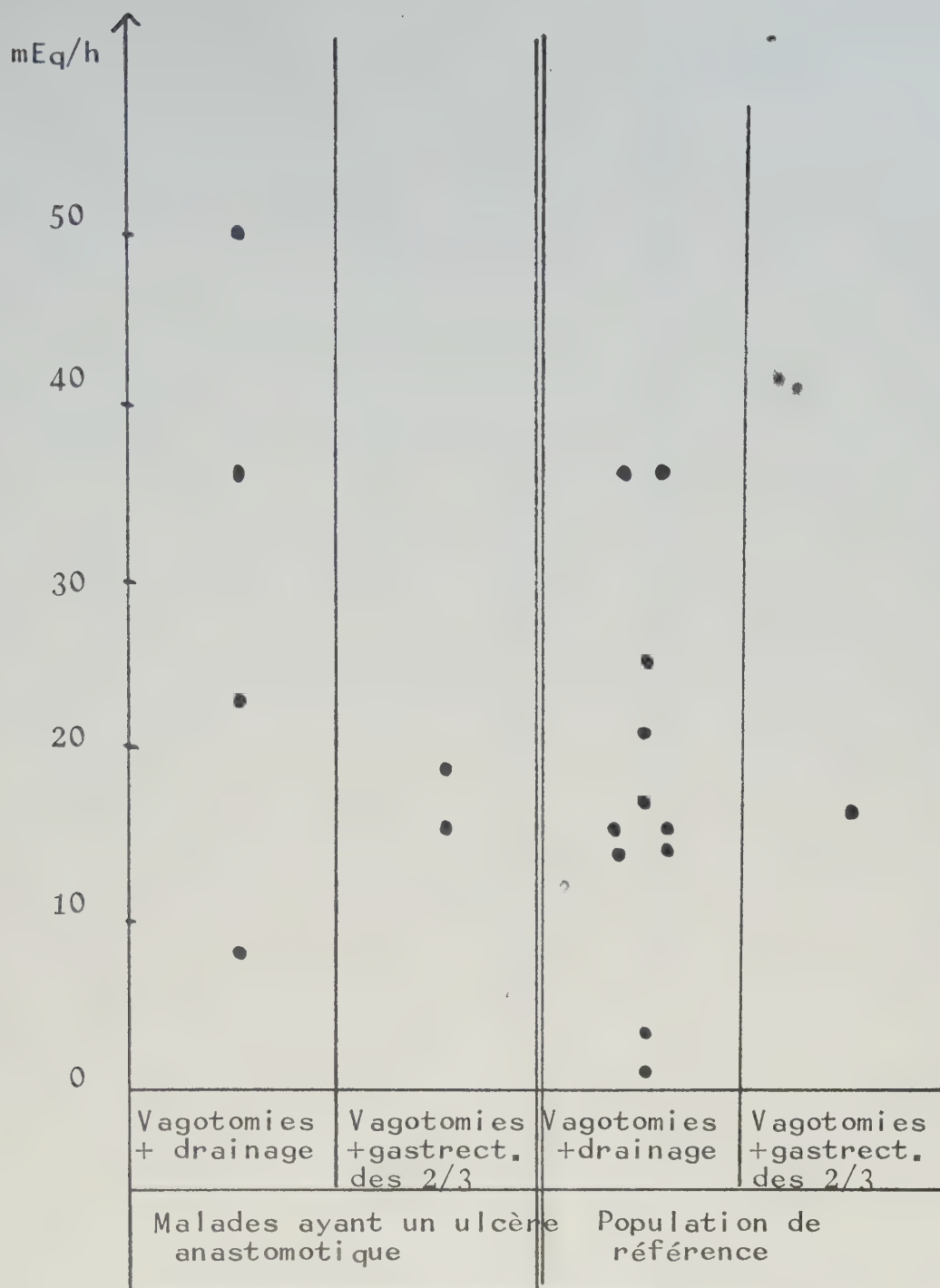


FIGURE IX

Pic acide horaire (PAH en mEq/h) obtenu sous stimulation maximale par la Pentagastrine ou l'Histalog chez les individus ayant subi une vagotomie tronculaire bilatérale, porteurs ou non d'un ulcère anastomotique.

B) Population de référence :

1) Résultats globaux, quel que soit le type d'intervention (figures 9 et 10)

- 4 contrôles sur 22 ont une achlorhydrie vraie.
- 13 sur 22 ont une concentration acide maximale supérieure à 50 mEq/l.
- 6 sur 22 ont une concentration acide maximale supérieure à 100 mEq/l.
- le P.A.H. est supérieur à 15 mEq chez 9 témoins.

2) Résultats selon le type d'intervention :

- chez les vagotomisés (figure 9), le P.A.H. se situe entre 38 et 1,1 mEq (médiane 15,5).
- chez les gastrectomisés, à l'exception d'un sujet dont le P.A.H. atteint 36 mEq, les valeurs des autres contrôles ne dépassent pas 8 mEq.

III) Résultats de l'étude physio-pathologique :

A) Recherche de la persistance d'une stimulation vagale :

1- Résultats du test à l'Insuline selon la technique de Hollander.

- tous les ulcères anastomotiques supposés avoir subi une vagotomie ont, dans ce travail, un test de Hollander positif selon les critères de Hollander.
- les résultats de l'interprétation du tubage à l'insuline chez ces malades en fonction des dif-

TABLEAU VII

Test de Hollander qualifié de positif (+) ou négatif (-), en fonction de multiples critères:

Noms	Holl.	Bachrach DABL > 2 mEq/h	Bachrach PAH ins. > 5 mEq	Réponse précoce	Bank augm. Débit > 1,5 mEq/h	Gillespie débit post insuline > 3xDABL moy.	glycémie en g/l la plus basse après insuline	DABL en mEq /h	PAH en mEq /h	Données anatomiques
Re.	+	-	-	-	+	+	0,40	0,2	4,8	
Bl.	+	+	+	-	+	+	0,25	4,7	35,8	
Li.	+	+	+	+	+	+		14	44	
Ma.	+	+	+	-	+	+		9,9	24,5	
Cha.	+	-	+	+	+	+	0,50	1,89	24,3	
Che.	+	-	+	-	+	+	0,45	1,09	14,84	
Br.	+	-	+	-	+	+	0,35	1,66	15,8	
Du.	+	-	+	+	+	+	0,40	0,3	10,6	vagues retrouvés
Ca.	+	+	+	-	+	+		2,04	18,7	vagues retrouvés
Le.	+	-	-	-	+	+	0,45	1,8	4,31	
Na.	+	-	+	-	+	+	0,50	0,28	8,7	

férents autres critères apparaissent sur le tableau VII.

- les variations spontanées importantes des valeurs de concentration obtenues pendant la basale ont conduit Gillepsie (16) (nous en reparlerons au moment de la discussion) à ne considérer, comme positives, que les valeurs de débit post-insuliniques supérieures à trois fois le débit moyen obtenu en basale pour chaque échantillon de 1/4 H. L'utilisation de ce procédé figure aussi sur le tableau VII, les résultats sont identiques à ceux obtenus en utilisant les critères de Hollander.
- les critères cités ci-dessus ne se basent que sur les variations de la sécrétion acide, l'étude de la sécrétion peptique conjointement à la sécrétion acide au cours du test à l'insuline n'a été possible que dans 3 cas d'ulcères anastomotiques (2 d'entre eux ont été opérés) et chez 2 témoins vagotomisés.

Les résultats de l'étude conjointe des sécrétions acide et peptique figurent sur le tableau V.

Les critères de positivité utilisant les variations de concentration semblent plus sensibles pour la sécrétion acide que pour la sécrétion peptique.

2- Résultats du test Peptavlon-Insuline

Pour interpréter les tests Peptavlon-Insuline, nous avons essayé d'utiliser les valeurs proposées par J.M. Limbosch, J. de Graef et A. Gérard (27), tableaux VIII et IX.

D'après les études de ces auteurs en ce qui concerne la sécrétion acide, les résultats des populations vagotomisées d'un côté et non vagotomisées de l'autre se chevauchent.

TABLEAU V

ULCERES ANASTOMOTIQUES AYANT EU UN TEST A L'INSULINE ET CHEZ QUI L'ETUDE CONJOINTE DE LA SECRETION ACIDE ET PEPTIQUE A PU ETRE EFFECTUEE -- MEME ETUDE CHEZ DEUX TEMOINS OPERES.

Malades UA	debit basal		concentr. basale	critères de positivité ou de négativité pour 8 $\frac{1}{4}$ d'h après insuline								Holl.	Bachrach	débit* 1èrehx100-100 basale	débit * 2èmehx100-100 basale	constatations opératoires		
N° 1	A	9,65	74	-	-	-	+	+	+	//			+	+25	+128	trons		
	P	176640	1120	-	-	-	-	-	-	-	-	-		+15	+65	non retrouvés		
N° 2	A	6,5	68	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-18	+371	non encore		
	P	511,8	4,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-91	+156	réopéré		
N° 3	A	2,66	40	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+142	+531	un tronc		
	P	56560	860	-	-	+	-	-	-	-	-	-		+98	+214	vagal retrouvé		
Malades sans UA																		
N° 4	A	2,8	44	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+377	+580			
	P	142	2,40	-	-	+	+	+	-	-	-	-		+300	+227			
N° 5	A	0,44	14	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+1626	+1151			
	P	37720	600	-	-	+	+	+	+	+	+	+		+203	+286			

Nb: Les valeurs de débit et de concentration acides (A) sont exprimées en mEq/. Les valeurs de débit et de concentration peptique sont exprimées pour les N° 1,3,5 en microgramme de tyrosine et pour les N° 2 et 4 en unité peptique internationale.(P)
Une valeur positive du rapport:débit 1èrehx ou 2èmehx après Insuline/débit basalx100-100 traduirait une persistance de la médiation vagale.

TABLEAU X

VAGOTOMISES SANS ULCERE ANASTOMOTIQUE AYANT EU UN TEST
PEPTAVLON-INSULINE.

N°	intervention	Bachrach	$\frac{A}{P}$	débit basal	$\frac{PII}{PI} \times 100$
1	Pyloroplastie	-	A	0	96
			P	0	92
2	Pyloroplastie	-	A	0	77
			P	0	89
3	Gastroentéro- stomie	-	A	0	129
			P	0	140
4	Pyloroplastie	-	A	0,69	110
			P	56390	163
5	Gastroentéro- stomie	-	A	0,20	63
			P	37950	54
6	Gastroentéro- stomie	-	A	0	86
			P	0	89
7	Gastroentéro- stomie	-	A	0,04	100
			P	3060	90
8	Gastroentéro- stomie	-	A	0	66
			P	0	62

Nb: La lettre A représente la sécrétion acide, le débit est exprimé en mEq/h; la lettre P la sécrétion peptique, le débit peptique est exprimé en unité peptique pour le sujet N° 7 et en micro gramme de tyrosine pour les sujets 4 et 5.

TABLEAU XI

ULCERES ANASTOMOTIQUES VAGOTOMISES AYANT EU UN TEST
PEPTAVLON-INSULINE.

N°	intervention	Bachrach	$\frac{A}{P}$	débit basal	$\frac{PII}{PI} \times 100$	Remarques
1	Pyloroplastie	+	A P	8,94 651	79 125	
2	gastrectomie	+	A P	4,77 33110	87 65	Vagues retrouvés
3	Gastrectomie	+	A P	9,74 133820	95 50	Vagues non retrouvés
4	Pyloroplastie	+	A P	2,75 81,3	82 135	
5	Pyloroplastie	+	A P	2,1 66720	69 53	Vagues retrouvés
6	Gastroentero- stomie	+	A P	17,08 2128910	105 89	Vagues non retrouvés
7	Gastroentero- stomie	+	A P	4,9 73460	135 135	Vagues non retrouvés
8	Gastrectomie	+	A P	8,3 158280	143 165	refuse l'intervention

Nb: La lettre A représente la sécrétion acide, le débit est exprimé en mEq/h; la lettre P la sécrétion peptique, le débit peptique est exprimé, pour les échantillons 1 ET 4 en unités peptiques internationales et pour les malades 2,3,5,6,7 et 8 en microgrammes de tyrosine .

TABLEAU XII

ULCERES DUODENaux NON VAGOTOMISES AYANT SUBI
UN TEST PEPTAVLON-INSULINE.

N°		$\frac{PII}{PI} \times 100$		N°		$\frac{PII}{PI} \times 100$	
1	A	99		7	A	50	
	P	119			P	118	
2	A	96		8	A	67	
	P	113			P	120	
3	A	79		9	A	44	
	P	154			P	66	
4	A	61		10	A	32	
	P	86			P	51	
5	A	50		11	A	65	
	P	87			P	86	
6	A	85		12	A	53	
	P	46			P	61	
				13	A	71	
					P	91	

Par contre, les résultats de l'étude de la sécrétion peptique permettent de différencier ces 2 populations en ne montrant pas de chevauchement.

Les résultats que nous avons obtenus chez les malades ayant un ulcère anastomotique, chez les témoins vagotomisés, mais non porteurs d'un U.A., et chez des témoins ulcéreux duodénaux non encore vagotomisés, figurent aux côtés de ceux de Limbosch sur les tableaux VIII, IX, X, XI, XII. Contrairement aux données de Limbosch et Coll., nos résultats pour les différents groupes ci-dessus nommés se chevauchent aussi bien pour ce qui est de l'étude de la sécrétion peptique qu'en ce qui concerne la sécrétion acide.

Chez 4 sujets explorés en pré et post-opératoire, nous avons aussi voulu examiner dans quel sens la vagotomie modifiait le test Peptavlon-Insuline, chaque malade étant son propre témoin :

- dans l'étude de la sécrétion acide, le rapport

$$\frac{PII}{P-I} \times 100$$

augmente après vagotomie dans 3 des 4 cas, ce qui n'est pas dans le sens des observations de Limbosch; pour cet auteur,

$$\frac{PII}{P-I} \times 100$$

reste invariable après vagotomie.

- dans l'étude de la sécrétion peptique, le rapport augmente après vagotomie chez 2 sujets; il diminue ou reste stationnaire chez les 2 autres malades. Limbosch, au contraire, trouve des rapports significativement plus bas chez tous les vagotomisés que chez les non vagotomisés.

Au total, nos résultats ne concordent pas avec ceux de Limbosch.

3- Tous les malades vagotomisés ont été répartis en 3 groupes en fonction des résultats de leur test de Hollander ou en fonction du critère de Bachrach utilisant la sécrétion basale : ulcéreux anastomotiques tous Hollander positif ou B^+ , contrôles opérés Hollander positif ou B^+ et contrôles opérés, Hollander négatif et Bachrach négatif.

Ces résultats sont exposés sur les figures I2 et I3 à la manière de Baron (II). Comme cet auteur, nous trouvons une nette différence entre ces 3 groupes.

a- En basale, les concentrations acides maximales sont comprises entre 18 et 98 mEq/l avec une médiane de 60 mEq/l chez les malades ayant un ulcère anastomotique.

- les opérés sans ulcère anastomotique, Hollander positif, ont une concentration acide maximale comprise entre 2 et 86 mEq/l avec une médiane à 18.
- les témoins opérés, Hollander négatif, ont une concentration acide variant entre 0 et 25 mEq/l, 5 sur 8 ont une concentration acide libre nulle.

* L'étude des débits donne des résultats identiques

- ulcères anastomotiques : D.A.L. de 1,5 à 14 mEq/h, médiane 4,7.
- vagotomisés, Hollander + : D.A.L. de 0,5 à 7,2 mEq/h, médiane 3,5.
- vagotomisés, Hollander - : D.A.L. de 0 à 3,5 mEq/h, 5 sur 8 ayant un D.A.L. nul.

b- Sous stimulation par 1^{re} insuline, les résultats sont identiques (figure I3), les valeurs les plus basses se retrouvant chez les vagotomisés Hollander négatif.

B) Recherche d'un facteur gastrinique :

Le dépistage du syndrome de Zollinger-Ellison est un des buts du tubage gastrique pratiqué chez un malade présentant de nouveau un ulcère après une première intervention pour ulcère duodénal et, à plus forte raison, s'il récidive après une seconde intervention.

1- Dans notre étude :

5 malades ont un syndrome de Zollinger-Ellison confirmé par la découverte d'une tumeur pancréatique de structure endocrine, faite de cellules D gastrino-sécrétrices, lors de l'intervention ou de la nécropsie.

2- Les valeurs sécrétoires

de ces malades atteints de syndrome de Zollinger-Ellison confirmé, figurent sur le tableau XIII et la figure 11.

- en basale, les débits acides varient entre 18,25 et 2,06 mEq/h avec une médiane de 9 mEq/h.
- ils sont identiques sous stimulation.
- les concentrations acides basales sont toutes supérieures à 50 mEq/l et atteignent même 80 mEq/l chez 4 malades sur 5. Sous stimulation, elles ne sont pas modifiées de manière notable.

Le malade qui a des valeurs relativement basses, est exploré à l'occasion du deuxième ulcère anastomotique après avoir subi successivement une gastrectomie des 2/3 puis une recoupe gastrique associée à une vagotomie.

- Les gastrinémies à jeûn sont toutes supérieures à 200 pg/ml (normale pour notre laboratoire, inférieure à 50 pg/ml).

TABLEAU XIII

VALEURS SECRETOIRES DES MALADES CHEZ QUI LA DECOUVERTE DE
L'ULCERE ANASTOMOTIQUE A ENTRAINE LE DIAGNOSTIC DE SYNDROME
DE ZOLLINGER-ELLISON.

N°	Type de la 1ère intervention pratiquée, puis éventuellement de la 2ème	Basale		Stimulation maximale		Gastrinémie
		DAL	C°ac.	PAH	C°ac.	
1	Gastrectomie des 2/3	9,1	88	32,7	104	205
2	Gastrectomie des 2/3	18,25	100	17,9	55	350
3	Gastrectomie des 2/3 puis Dégastrogastr- ectomie + vagotomie	2,06	20	4,12	20	260
4	Gastrectomie des 2/3 puis Dégastrogastr- ectomie + vagotomie	7,3	88	15,9	110	PSU ++
5	Gastroentéro- stomie + vago- tomie puis dé- gastrogastr-ec- tomie	12,17	88	10,17	86	950
6	Gastrectomie des 2/3	18,2	88	29,8	101	*

Nb: Les valeurs des débits et des concentrations acides libres sont exprimées en mEq/ h ou /l ; les gastrinémies sont données en pg/ml.

* chez ce malade ayant subi une gastrectomie totale avant le dosage courant de la gastrinémie le diagnostic de Z.E. a été confirmé à posteriori par un test à la secrétine qui montre une augmentation de la gastrinémie sous secrétine.

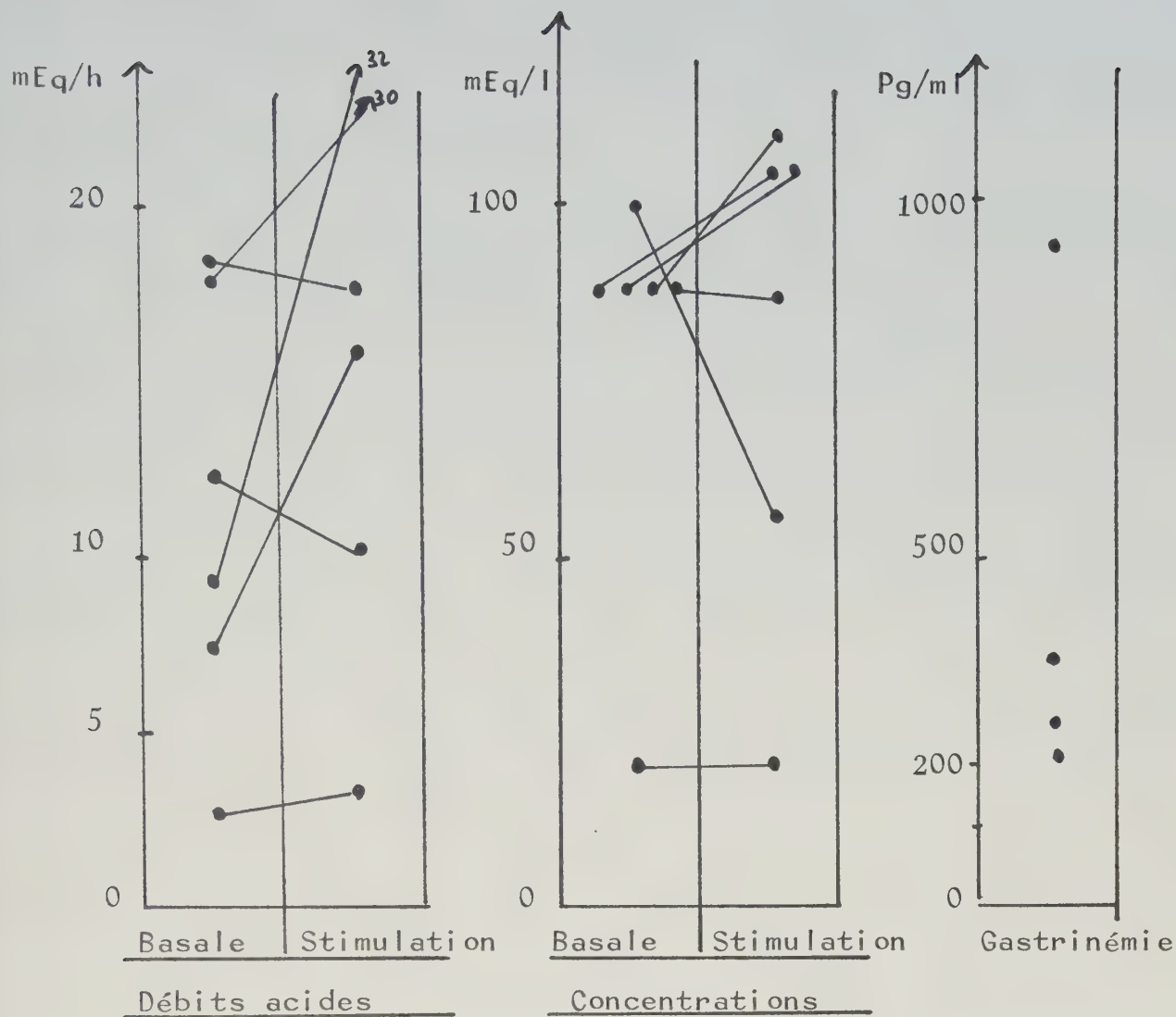


FIGURE XI

Etude sécrétoire des malades chez qui l'ulcère anastomotique a été l'occasion de découvrir un Z.E.
 Pour un même malade les valeurs obtenues en basale et sous stimulation sont reliées entre elles par un trait.

- à rapprocher de ces 5 Z.E. sont 2 malades étudiés ayant la pratique du dosage de la gastrinémie de façon courante, opérés avec le diagnostic de Z.E. suspecté devant la présence de concentrations et de débits acide libre très élevés en basale.

Les valeurs sécrétoires de ces 2 malades se rapprochent de celles observées chez les Z.E. confirmés de cette étude :

- D.A.L. 18,2 et 13,7 mEq/h.
- concentrations maximales en basale 100 et 88 mEq/h.
- sous stimulation maximale : P.A.H. 29,8 et 13,7 mEq/h.
- les concentrations sous histalog restaient identiques à celles observées en basale.

Chez ces 2 malades, une gastrectomie totale a été pratiquée, mais aucune tumeur pancréatique n'a été mise en évidence.

Cependant, un de ces 2 malades a pu être suivi et a subi, de ce fait, des études de gastrinémie, celle-ci modérément élevée en basale 450 pg/ml s'élève lors de la perfusion de secrétine à 2600 pg/ml : dans l'expression des résultats, nous considérerons donc ce malade comme ayant un syndrome de Z.E.

3- Parmi les ulcères anastomotiques étudiés, 27 ont eu un ou plusieurs dosages de gastrinémie. Les résultats obtenus figurent sur le tableau XIV; les malades sont regroupés en fonction du type d'intervention.

La faible importance des séries ne permet pas de les comparer.

Aucune corrélation n'a pu être faite entre les valeurs des gastrinémies et les résultats des débits en basale.

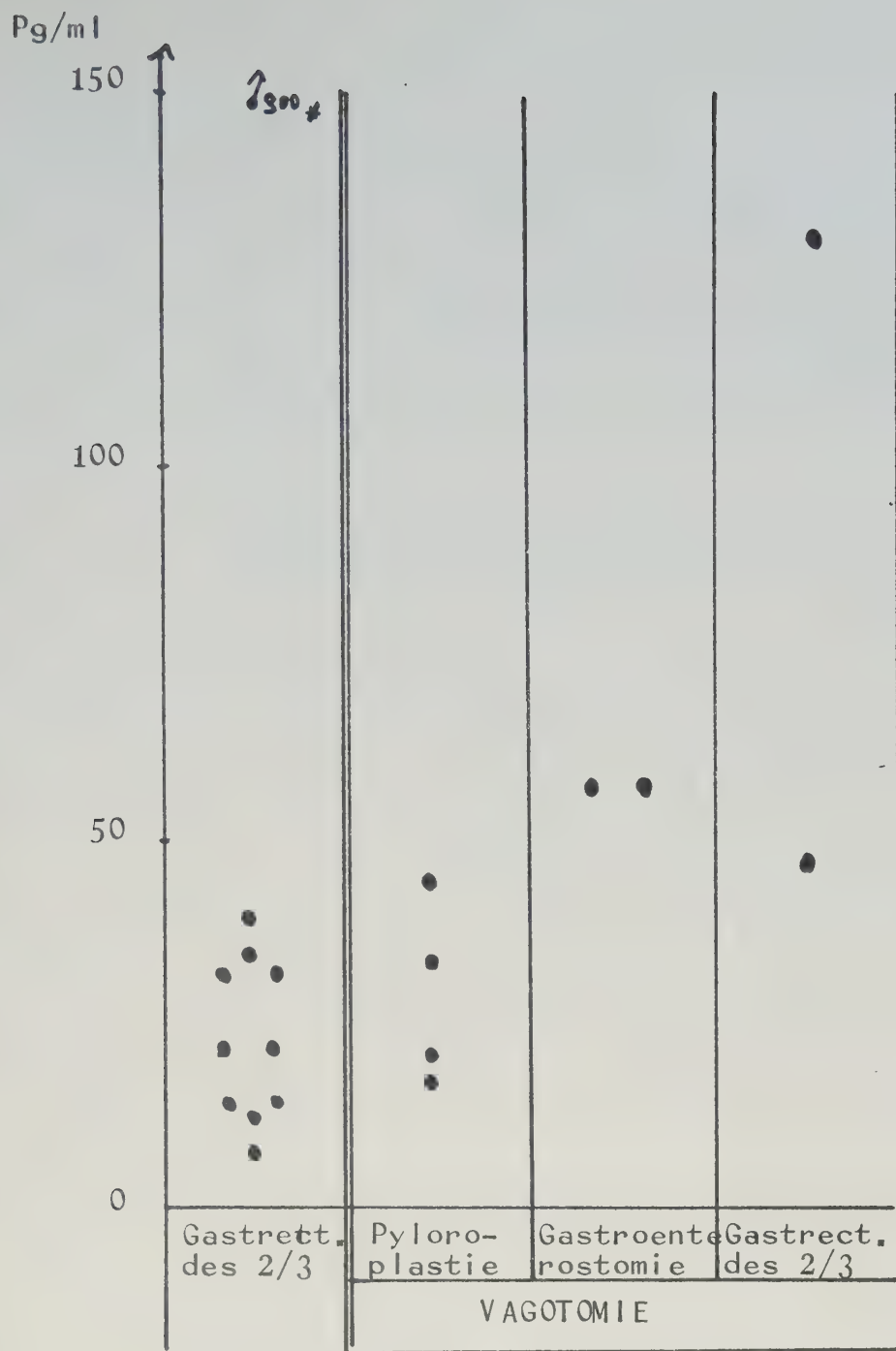


FIGURE XIV
Gastrinémies basales chez les ulcéreux anastomotiques en pg/ml. (Normale 50 pg/ml) en fonction du type d'intervention en excluant les Z.E.

C) Résultats de la recherche d'autres facteurs étiopathogéniques :

Nous avons été tentés de rechercher si des valeurs sécrétoires particulières pouvaient être liées à l'existence de certains autres facteurs étiogéniques tels :

- Gastrectomie insuffisante :

2 fois un gros moignon a été signalé dans le compte-rendu opératoire.

Chez ces malades :

- les débits acide en basale sont respectivement : 1,16 et 0,80 mEq/h, les concentrations 19 et 26 mEq/l.
- les débits sous stimulation maximale sont de 17,6 et 9,9 mEq/h.

Une série plus importante est nécessaire pour savoir si ces malades ont des valeurs sécrétoires plus élevées traduisant la persistance d'une masse fundique importante.

- Persistance de tissu antral sur le moignon de gastrectomie.

Cette anomalie a été recherchée chez 5 malades, elle est retrouvée 4 fois.

- les débits en basale sont, chez eux, de 11,2, 3,35, 0,85, 1,16 mEq/h., et sous stimulation : 17,1, 54,1, 27,5, 17,6 mEq/h.

Chez deux de ces malades, le dosage de la gastrinémie basale a donné des résultats bas : 12 et 10 pg/ml correspondant à des D.A.B.L. de 3,35 et 1,16 mEq/h.

DISCUSSION

CHAPITRE I

La présente étude secrétoire porte sur 70 malades ayant un ulcère anastomotique au moment du tubage, explorés entre 1968 et 1974.

I) Des critères sévères de sélection nous ont conduit à éliminer 24 malades, bien qu'ils nous aient été adressés pour ulcère anastomotique.

Ces malades ont été écartés pour l'une ou l'autre des raisons suivantes :

- a- insuffisance des signes cliniques sans confirmation anatomique macroscopique lors de l'intervention :
11 cas.
- b- méconnaissance des données anatomiques lors de l'intervention chez des malades pour lesquels les informations cliniques n'étaient pas suffisantes : 8 cas.
- c- trois observations ne nous ont pas semblé devoir être intégrées dans le cadre des ulcères anastomotiques : il s'agissait d'une érosion sur matériel de suture (2 cas) et d'une lésion superficielle contemporaine de la prescription de phényl-butazone dans l'autre cas.

d- chez un malade, la survenue d'une hémorragie digestive au cours du tubage a entravé son déroulement.

II) Rappelons que nous avons exigé pour le diagnostic de récidive ulcéreuse

a- ou bien l'objectivation de la lésion par l'endoscopiste, le chirurgien ou l'anatomopathologiste,

b- ou bien l'association d'un syndrome ulcéreux franc et d'une image radiologique de niche ulcéreuse non douteuse.

Cette attitude est celle de Cowley, Spencer et Baron (II); par contre, elle est nettement plus rigoureuse que celle adoptée par Kronborg (24). Ce dernier considère comme ayant une récidive ulcéreuse les malades qui présentent un ou plusieurs des critères suivants :

- 1- Ulcère radiologiquement visible ou sténose pylorique.
- 2- "Dyspepsie", c'est-à-dire, douleurs épigastriques, éructations acides ou brûlures épigastriques associées à un méléna ou à une hématemèse.
- 3- Persistance ou reprise de la dyspepsie avec réduction de la capacité de travail.

Le diagnostic posé sur ces critères élargis a entraîné l'intervention chez 39 malades, 4 ayant refusé d'être opérés, l'ulcère n'a été mis en évidence que chez 27 d'entre eux.

Il est certain que l'absence d'objectivation de la lésion lors de l'intervention ne permet pas de recuser la récidive ulcéreuse, car la guérison de la lésion sous traitement médical bien que rare est possible.

Adams R. Wychulis (I) cite Everson (1954) qui obtient 11 guérisons sur 39 cas traités médicalement et Beal (1959) qui en obtient 6 sur 60 cas.

La difficulté du recueil des informations per-opératoires ne nous a pas gêné pour le diagnostic d'U.A. * ; elle nous a toutefois handicapé dans la recherche de corrélations anatomo-biologiques.

* les autres éléments du diagnostic cités ci-dessus étaient présents.

CHAPITRE II

L'analyse de nos résultats nous a permis de préciser un certain nombre de données techniques en vue de permettre une interprétation valable des informations apportées par le tubage.

I) Certaines sont valables, quel que soit le type de malade exploré :

- a- Nécessité d'une étude prolongée de la basale : après 1/4 d'heure de vidange, une étude pendant 2 heures (réduite à 1 heure dans le protocole Peptavlon-Insuline) permet de niveler au maximum les variations spontanées de la basale (Gillepsie (16)).
- b- Nécessité de se baser sur l'action d'une stimulation maximale par l'histamine, l'histolog ou mieux la pentagastrine pour explorer la masse cellulaire pariétale restante.

II) Il faut connaître certaines difficultés rencontrées fréquemment dans l'étude de l'estomac opéré et en tenir compte lors de l'interprétation des résultats :

- a- Difficultés de mise en place de la sonde obligeant à utiliser un contrôle radioscopique ou à recourir à l'épreuve de l'eau décrite dans le chapitre matériel et méthodes, qui, selon les auteurs qui l'ont préconisée, donne des résultats identiques à ceux obtenus sous contrôle radioscopique.
- b- Fuites de liquide par l'anastomose expliquant des variations de volume importantes suivant les échantillons alors que les concentrations ont des valeurs

identiques à celles des échantillons prélevés avant ou après.

Elles sont reconnues et objectivées plus précisément par les auteurs tels que Venables (38) qui étudient les variations de concentration dans le liquide recueilli d'une quantité connue de rouge phénol introduite avec un débit constant par la sonde.

- c- Le reflux biliaire par l'anastomose béante est fréquent au cours du tubage; il ne gêne pas s'il n'existe que sur 1 ou 2 échantillons. Son rôle de tampon sur l'acidité gastrique explique des baisses brutales de concentration accompagnées d'augmentations subites de volume.

Le reflux biliaire doit être signalé au cours du tubage et il faut en tenir compte lors de l'interprétation.

Selon la technique utilisée dans notre laboratoire, la présence de bile entache d'une grande erreur les résultats du dosage de la pepsine. Ceci explique l'absence d'étude de la sécrétion peptique chez les ulcéreux anastomotiques ayant un reflux biliaire important.

--

CHAPITRE III

Ce travail nous a permis de répondre, de manière plus ou moins complète, aux questions posées par l'étude de la sécrétion gastrique dans les ulcères post-opératoires.

Les principaux problèmes posés au départ et qui ont motivé cette analyse sont, bien entendu, les suivants :

- 1) Le tubage gastrique est-il utile au diagnostic positif de l'ulcère anastomotique ? Permet-il de l'affirmer ou bien, au contraire, de l'éliminer chez des malades opérés se plaignant de douleurs d'interprétation difficile ?
- 2) Chez un malade donné, le tubage gastrique peut-il préciser le mécanisme physio-pathologique de l'ulcère anastomotique et ainsi être susceptible d'aider à définir le geste chirurgical adapté à son traitement ?
- 3) Enfin, au terme de la discussion des 2 points précédents, nous essayerons de voir s'il existe actuellement une possibilité de prédiction d'une récurrence ulcéreuse grâce à l'étude de la sécrétion gastrique,

I) Valeur diagnostique du tubage :

Le chevauchement des valeurs de sécrétions acides basales et stimulées des ulcéreux anastomotiques et des sujets opérés ne présentant pas de récurrence ulcéreuse, explique la valeur relative du tubage gastrique pour le diagnostic du cas individuel.

La situation sur ce plan est donc comparable pour l'U.A. à ce qui est observé lors de l'étude des ulcères duodénaux avant toute opération, bien que, bien entendu, dans les 2 cas, il existe une augmentation moyenne des valeurs de sécrétion acide par rapport aux valeurs de référence correspondantes.

Dans de nombreux cas toutefois, l'étude sécrétoire offre un grand intérêt en permettant, soit d'éliminer formellement le diagnostic, soit, à l'inverse, de le suspecter très fortement.

A) Élimination formelle du diagnostic :

Onze malades porteurs d'un ulcère anastomotique étudiés dans cette série ont un débit acide libre en basale nul, mais, sous stimulation maximale, aucun n'est achlorhydrique, ce fait est essentiel.

Une achlorhydrie vraie, c'est-à-dire un débit acide nul en basale et sous stimulation, exclut formellement le diagnostic d'ulcère anastomotique, ceci ne fait que confirmer le postulat de Schwartz (1910) : "no acid, no ulcer".

B) Les taux au-dessus desquels l'ulcère anastomotique doit être très formellement suspecté sont donnés par Baron (6).

1- Un débit acide libre basal (D.A.B.L.) supérieur à 5 mEq/h, se rencontre chez 17 de nos 70 ulcères anastomotiques alors qu'il n'est retrouvé que chez un seul des 31 témoins. Baron trouve un débit basal supérieur à 5 mEq/h dans 1/5 des cas d'ulcères anastomotiques.

2- Un pic acide horaire (P.A.H.) sous stimulation maximale supérieur à 15 mEq est noté 28 fois sur 60 dans

notre population d'ulcères anastomotiques, ce qui correspond aux données de Baron qui trouve ce taux dans la moitié des ulcères anastomotiques étudiés.

Dans notre série de témoins, un seul des gastrectomisés dépasse ce chiffre, mais 6 des 12 vagotomisés témoins, atteignent les valeurs obtenues dans la population d'ulcères anastomotiques.

- 3- Un pic acide horaire supérieur à 22 mEq se rencontre chez 16 parmi les 60 ulcéreux anastomotiques de notre série étudiés par la pentagastrine ou l'histalog, taux se rapprochant du 1/3 des cas cités par Wastel et seulement chez 4 des 21 témoins explorés de la même façon.

C)

En dehors des 28 malades chez lesquels le diagnostic, selon Baron est très suspect en raison des hautes valeurs atteintes (P.A.H. $\searrow$ 15 mEq), la moitié environ des autres U.A. a une sécrétion gastrique acide basale ou stimulée dans une zone où peuvent se voir des individus opérés pour ulcère duodénal et non porteurs, jusqu'à présent, d'U.A. (zone dite de chevauchement ou non diagnostique).

Bien qu'il soit vraisemblable, étant donné la plurifactorialité de l'ulcérogénèse, que le niveau d'acide suffisant pour faire un ulcère soit très variable d'un individu à l'autre, on doit critiquer cette notion de chevauchement.

- tout d'abord, les opérés sans U.A. dont la sécrétion acide est très élevée peuvent demain développer une récurrence ulcéreuse et seule une étude au long cours de ces malades peut servir de référence.
- d'un autre côté, plus que les valeurs absolues, c'est

ce qu'elles représentent après l'intervention qui est, peut-être, l'élément le plus important (c'est-à-dire, la réduction du débit acide par rapport aux valeurs pré-opératoires).

C'est là l'opinion de Kronborg (23) et Kay (22), nous en reparlerons au moment de l'étude de la valeur prédictive du tubage.

- en dernier, il faut aussi tenir compte pour interpréter les résultats des tubages, de l'âge, du sexe et du poids du malade qui peuvent amener un facteur de correction notable (Bernier, Vidon, Mignon (8)).

II) Apports du tubage à la précision du mécanisme physiopathologique de l'U.A. :

Parmi les mécanismes connus de récurrence ulcéreuse après intervention chirurgicale pour ulcère duodénal, les deux plus importants à rechercher sont la persistance d'une stimulation vagale ou d'une stimulation gastrinique excessive méconnue lors de la première intervention.

A côté de ces deux mécanismes, une anomalie de montage, une résection gastrique insuffisante, la persistance de tissu antral sur le moignon, déjà discutés plus haut pour les deux derniers, apparaissent nettement moins fréquemment en cause ou moins importants.

La persistance d'une stimulation vagale (vagotomie inefficace) et l'hypergastrinémie (en règle, Z.E.), ne s'évoquent pas d'emblée, généralement, dans les mêmes circonstances et ne s'explorent pas biologiquement de manière identique.

- chez un malade vagotomisé, porteur d'un U.A., c'est

d'abord la persistance d'une stimulation vagale qu'il faut rechercher; habituellement d'ailleurs, c'est une vagotomie inefficace qui est la cause de la récurrence ulcéreuse chez les vagotomisés.

- à l'opposé, chez un malade porteur d'un ulcère anastomotique ayant subi une gastrectomie partielle, la responsabilité du facteur vagal resté indemne est, bien entendu, implicite (c'est d'ailleurs à une vagotomie associée ou non à une recoupe gastrique qu'aura recours le chirurgien pour traiter cet ulcère); il n'en reste pas moins que l'élimination d'un mécanisme d'hyperstimulation gastrinique est toujours présente à l'esprit et devient une préoccupation principale pour peu que la récurrence ulcéreuse soit apparue précocement après la première intervention, qu'il s'agisse d'ulcères itératifs ou encore que les valeurs de sécrétion acide, surtout basales, soient élevées.

L'interprétation de ces différents tests chez un même malade, s'efforce de définir le rôle respectif de ces deux mécanismes dans la genèse de l'ulcère anastomotique.

A) Recherche d'une persistance de la stimulation vagale :

I) Le test de Hollander :

a- il explore la phase vagale de la sécrétion gastrique par le biais d'une hypoglycémie obtenue par l'injection d'insuline.

b- conditions nécessaires pour une interprétation satisfaisante :

* un délai de six mois minimum entre la vagoto-

mie et la date du tubage qui se propose d'en vérifier l'efficacité doit être respecté. Des tests négatifs immédiatement après l'intervention peuvent devenir positifs au bout de 6 mois et ceci dans une proportion pouvant atteindre 50 % (Smith (34), Mason et Gilles (28), Moore (30)). A l'opposé, la conversion d'un test de Hollander positif, dans les premiers mois en test négatif, quoique possible (Smith (34)) est beaucoup plus rare.

Ainsi, dans une série de 15 cas d'ulcères anastomotiques étudiés par Watkin et Duthie (1971) (41), aucun test positif initial ne s'est négativé.

Aucune explication définitivement satisfaisante n'est donnée à ces variations, mais on sait, d'après les études de Gillespie (16) que le test ne peut être considéré comme stable qu'à partir du 6ème mois après la vagotomie.

- * les doses d'insuline utilisées sont variables selon les auteurs : 0,4 à 0,2 unités par kg de poids d'insuline ordinaire administrée par voie intra-veineuse rapide.

Comme la plupart maintenant, nous avons utilisé la dose de 0,2 unités par kilo de poids, dose capable d'entraîner :

- une hypoglycémie satisfaisante dont on peut fixer avec Smith et Gillespie (34) le niveau supérieur à 0,45 g/l. Ces conditions étant réunies, l'interprétation de la réponse sécrétoire à l'insuline s'est d'abord appuyée sur les critères de Hollander.

- c- les critères de Hollander utilisent les variations de la concentration acide; nous n'en rappellerons

pas les données, mais constaterons que tous les ulcères anastomotiques étudiés dans cette série par le test de Hollander ont une réponse positive selon ces critères et que 6 des 8 témoins vagotomisés ont aussi une réponse positive. Ross et Kay (33) sur 258 observations de la littérature trouvent 31 % de résultats positifs et, dans leur série personnelle de 100 ulcéreux duodénaux vagotomisés, obtiennent 38 % de tests positifs.

d- l'absence de parallélisme entre la fréquence de positivité du test de Hollander et la fréquence, bien moindre, heureusement, de survenue de l'ulcère anastomotique après vagotomie, montre bien la difficulté d'interprétation du test en référence simple aux critères choisis par Hollander. Le travail de Baron (11), Kronborg (23) et nos propres résultats (figures XII et XIII) montrent qu'il convient de rapporter les résultats qualitatifs (Hollander qualifié de positif ou de négatif) aux valeurs des concentrations et des débits obtenus tant en basale que sous stimulation.

Les valeurs sécrétoires des malades ayant un ulcère anastomotique (tous Hollander positif), étant supérieures à celles obtenues chez les témoins Hollander positif, elles-mêmes, naturellement, supérieures à celles des vagotomisés Hollander négatif.

Des modifications dans l'interprétation et la technique du test de Hollander ont été préconisées par plusieurs auteurs en vue d'éliminer certains résultats faussement positifs.

* certaines faux positifs sont expliqués par les variations spontanées de la sécrétion basale

dont les concentrations peuvent dépasser les variations considérées par Hollander comme significatives d'une vagotomie incomplète lorsqu'elles se produisent après l'injection d'insuline.

Gillespie et Coll. (16) ont bien montré la réalité de ce phénomène : chez 30 des 33 ulcéreux duodénaux non vagotomisés et 15 des 21 sujets normaux dont ils étudient la sécrétion basale pendant deux heures, ces auteurs obtiennent des variations de concentration acide supérieures à 20 mEq/l, suffisantes selon Hollander, pour témoigner d'une stimulation.

Cependant, dans cette étude, si les variations de concentration sont importantes, les variations de débit sont moindres. Sur 648 échantillons recueillis au cours de la basale, 5 seulement ont un débit acide 3 fois supérieur au débit basal moyen.

Aussi, un débit sous insuline au moins égal à 3 fois le débit basal acide moyen, est considéré comme témoin d'une stimulation.

Chez les malades achlorhydriques en basale ou ceux dont le débit acide moyen basal est inférieur à 0,1 mEq/h, une augmentation de débit supérieure à 0,3 mEq/h est nécessaire pour indiquer une stimulation.

Tous les ulcères anastomotiques vagotomisés étudiés dans ce travail par le test à l'insuline, sont positifs selon ce nouveau critère comme selon le critère de Hollander; il faut souligner que dans notre étude, les causes d'erreurs dues aux variations spontanées de la basale sont minimisées : l'étude se faisant en 2 heures (au lieu d'1/2 heure pour le protocole initial de Hollander) et le chiffre de concentration le plus élevé en basale est comparé à ceux obtenus après

insuline.

* il est encore un mécanisme possible pour expliquer de faux résultats positifs, c'est la possibilité d'une libération de gastrine sous l'influence de l'hypoglycémie responsable d'une décharge d'adrénaline et d'une hypokaliémie. L'administration d'un β bloquant, le propranolol 2 à 3 heures avant le tubage à l'insuline a été proposée par Read, Thompson et Hall (32) puis par Kronborg (25).

Ces premiers auteurs obtiennent des résultats éloquents chez 35 vagotomisés explorés selon les 2 techniques : 80 % étaient positifs lors d'un test de Hollander classique alors que 43 % seulement le restaient après l'administration de propranolol.

Le doute sur les améliorations apportées par cette technique et sur l'interprétation des faits nous a été apporté par un tubage pratiqué dans notre laboratoire qui, après l'administration du β bloquant, s'accompagnait, contrairement à ce que l'on devait s'attendre, d'une augmentation marquée de la gastrinémie par rapport à son niveau basal.

Il est plusieurs circonstances dans lesquelles un test de Hollander peut faussement être considéré comme négatif.

- nous avons déjà parlé des sources d'erreurs dues à la contamination de la sécrétion recueillie après l'insuline par un reflux bilio-pancréatique; celui-ci peut masquer une réponse acide.
- des résultats faussement négatifs peuvent se voir dans le post-opératoire précoce, nous en avons parlé précédemment.

- enfin, l'interprétation de l'efficacité de la vagotomie ne peut être effectuée que si l'estomac est capable de sécréter de l'acide, une réponse sécrétoire à la pentagastrine doit être obtenue pour que l'on puisse rapporter l'achlorhydrie persistante après insuline à une efficacité de la vagotomie et non pas à une gastrite atrophique. Cependant, ceci est peu important du point de vue pratique, les malades achlorhydriques n'ayant aucun risque de souffrir d'un U.A.

Toutes ces causes d'erreurs étant éliminées, il reste cependant des cas où l'insuline exerce, au contraire, une inhibition de la sécrétion gastrique : Stempien, Lee et Dagradi (35) rapportent les observations de 10 malades ayant un U.A. chez qui cette inhibition est observée.

Un des malades de notre série chez qui un tronc vagal postérieur a été retrouvé à l'intervention, avait aussi un test de Hollander négatif. Mais chez ce malade, comme chez 8 des 10 malades observés par les auteurs ci-dessus, un second test à l'insuline ou bien au tolbutamide s'avérait lui positif.

On a pensé expliquer ce phénomène par une modification de répartition du potassium de part et d'autre de la membrane cellulaire due à l'insuline (Hirchowitch, 1960 (18)).

Pour toutes les raisons exposées, la grande incertitude et l'absence de satisfaction générale obtenues avec les critères de Hollander, ont entraîné la proposition d'autres critères basés successivement sur :

a- L'augmentation de volume après insuline par rapport à la basale : Waddel (39); il faut cependant souligner que ce fait n'a de valeur qu'en l'absence de contamination ou de fuite de liquide et qu'une augmentation de volume après insuline, témoignant d'une stimulation, s'accompagne toujours d'une augmentation de concentration. Pour ces raisons, nous n'avons pas utilisé ce critère.

b- Les modifications de la sécrétion acide libre :

- variations de concentration acide libre comme Hollander, mais en ne retenant comme critère positif, qu'une augmentation précoce (45 premières minutes après l'injection), quelle que soit d'ailleurs son importance (Ross et Kay (33)).

- utilisation des valeurs de débit acide :

-- sécrétion basale supérieure à 2 mEq/h ou débit acide horaire après insuline de plus de 5 mEq après insuline (Bachrach (3)).

-- augmentation du débit d'acidité libre ou totale supérieure respectivement à 1,5 et 2 mEq/h pour la première et deuxième heure après insuline (Bank et Marks (5)).

-- pris isolément, chacun de ces critères peut paraître insuffisant, c'est pourquoi Bank, Marks et Louws (5) ont proposé leur association.

Dans leur étude portant sur 60 malades explorés après vagotomie, les 4 malades porteurs d'une récurrence ulcéreuse se situent dans les groupes qui ont 4 ou 5 critères de positivité; il faut remarquer que 4 opérés sans U.A. se situent aussi dans les mêmes groupes.

- le tableau VII illustre l'application de ces différents critères chez les ulcéreux anastomotiques explorés par l'insuline dans cette étude; s'ils sont tous positifs selon les critères de Hollander et de Bank, ils sont considérés comme négatifs à l'exception d'un seul, selon Ross et Kay. L'augmentation de sécrétion ne survient chez tous, sauf un, qu'après la 45ème minute. Ces résultats sont superposables à ceux obtenus par Cowley et al. (II), les réponses sécrétoires des ulcères anastomotiques de leur série, se répartissent de manière égale entre les groupes de "répondeurs précoces" et "répondeurs tardifs". Gillespie observe d'ailleurs, chez les sujets non vagotomisés, 40 % de réponses précoces, 56 % de réponses tardives et 4 % de réponses négatives.

Interprétation en fonction des variations de la sécrétion de pepsine.

- Les critères précédents ne se basaient que sur l'étude de la sécrétion acide, on sait cependant que le vague joue un rôle prépondérant dans le contrôle de la sécrétion de pepsine.
- Limbosch, Woussen, Colle (26) et de Graef ont comparé les sécrétions acide et peptique de 21 vagotomisés. Après insuline, les réponses peptiques sont plus fréquentes, plus importantes et plus précoces que les réponses acides. En fait, ceci ne fait qu'augmenter le nombre des résultats positifs.
- Venables (38) oppose les débits acide et

peptique obtenus après stimulation, successivement par la pentagastrine puis l'insuline, chez 2 groupes d'opérés pour ulcère duodénal : les vagotomisés d'une part et les gastrectomisés sans vagotomie d'autre part.

Chez les gastrectomisés, à 2 exceptions près, le rapport de la sécrétion acide sous pentagastrine sur la sécrétion acide après insuline, est supérieur à 45 % alors qu'il est inférieur à ce taux chez 22 % des vagotomisés.

En étudiant les mêmes rapports pour la sécrétion de pepsine obtenus par l'intermédiaire de 2 stimuli, les gastrectomisés ont tous, sauf 2, des rapports supérieurs à 90 % alors que ce taux n'est dépassé que par la moitié des vagotomisés.

Selon cet auteur, des rapports supérieurs à 45 % pour la sécrétion acide et à 90 % pour la sécrétion peptique, traduiraient une persistance de stimulation vagale.

Il est nécessaire, pour interpréter l'efficacité de la vagotomie de cette manière, d'étudier successivement la réponse à la stimulation par la pentagastrine, puis par l'insuline; ceci n'a pas été utilisé dans notre étude.

2) D'autres méthodes

n'utilisant pas le test de Hollander ont été proposées : le test peptavlon-insuline dont la technique et le mode d'interprétation ont été décrits page 12, a été essayé chez certains des malades de cette série.

a- justification de son utilisation :

Habituellement, les effets de l'administration d'insuline tant sur la sécrétion acide que sur celle de pepsine, sont étudiés par rapport à la sécrétion basale. Cette sécrétion basale est souvent très faible, surtout si on étudie des estomacs opérés et une possible inhibition est difficile à mettre en évidence (effet inhibiteur de l'insuline discuté plus haut).

Pour pallier à cet inconvénient, Limbosch, De Graef et Gérard (27) ont eu l'idée d'injecter l'insuline alors que l'estomac est déjà préstimulé par une perfusion de pentagastrine.

C'est le test peptavlon-insuline dont la technique a été décrite plus haut (page I2), il étudie rappelons-le, la réponse acide et peptique à l'insuline ajoutée à un "back ground" de sécrétion gastrique obtenu par l'administration continue de pentagastrine (IV.)

- Chez les sujets ayant un vague intact, l'administration d'insuline au cours du plateau de stimulation par la pentagastrine, ne fait pas varier la sécrétion acide; par contre, si l'on étudie la sécrétion peptique dans les mêmes circonstances, l'insuline entraîne une augmentation rapide de sécrétion de pepsine qui ne se retrouve pas chez les individus dont la vagotomie est efficace.

La dose de pentagastrine utilisée, entraîne une stimulation maximale de la sécrétion acide uniquement, la sécrétion de pepsine, à l'opposé, plus sensible à la stimulation vagale, peut encore s'accroître sous l'action de l'insuline par l'intermédiaire d'un vague intact.

b- nos résultats (tableaux VIII à XII) :

Ce test a été utilisé chez des témoins non vagotomisés, chez des vagotomisés ne présentant pas de récurrence ulcéreuse et chez des opérés ayant un ulcère anastomotique. A l'opposé de ceux de Limbosch, nos résultats ne nous permettent pas de différencier les vagotomisés des non vagotomisés. Il n'y a pas, non plus dans notre courte série, de correspondance entre le résultat du test et la découverte de troncs vagues lors de l'intervention. Parmi les malades opérés pour ulcère anastomotique dont les vagues ont été recherchés lors de l'intervention, deux de ceux chez qui un tronc vagal a été retrouvé, se situent dans la zone des vagotomisés.

A l'opposé, un des trois malades chez lesquels aucun tronc vagal n'a été retrouvé, se situe dans la zone des non vagotomisés.

En outre, si l'on compare les résultats du test peptavlon-insuline interprétés selon Limbosch et De Graef, il n'y a pas de concordance entre le résultat de ce test et ceux des autres façons d'apprécier la vagotomie utilisables à partir de ce test, en l'occurrence :

- l'heure de la basale (Bachrach)
- l'importance du débit acide sous pentagastatine. Le D.A.B.L. suggère une vagotomie incomplète s'il est supérieur à 2 mEq/h; aucun de nos malades porteurs d'un U.A., explorés par le test peptavlon-insuline, n'est vagotomisé de façon efficace par référence à ce critère. Chez 4 U.A. cependant, aucun tronc vagal n'a été mis en évidence, mais il n'est pas exclu que quelques filets nerveux invisibles lors de l'exploration vagale soient responsables de cette sécrétion basale élevée.

De même, si l'on se réfère aux valeurs des débits sous pentagastrine considérés par Baron comme indicatifs d'une vagotomie efficace ($MAO < 3 \text{ mEq/h}$) ou inefficace ($MAO > 19 \text{ mEq/h}$), on constate que la vagotomie est inefficace, de façon certaine, chez tous sauf un de nos U.A. qui ne se trouve pas non plus dans la zone des vagotomisés de façon efficace de manière certaine.

Bien sûr, la petitesse de notre série ne nous permet pas de conclure, mais nous permet de signaler cependant, cette absence de convergence.

- 3) Maintenant que l'on a essayé de voir le meilleur moyen d'apprécier l'efficacité de la vagotomie, plusieurs questions se posent :

* Y a-t-il toujours un test de Hollander positif en cas d'ulcère anastomotique chez un malade supposé vagotomisé ?

Habituellement, un ulcère anastomotique chez un ulcéreux vagotomisé s'accompagne de la mise en évidence d'une innervation vagale résiduelle.

C'est le cas de nos observations où tous les malades porteurs d'un U.A. ont un test de Hollander positif, que cette caractéristique soit définie à partir des critères de Hollander ou des autres moyens que nous avons discutés plus haut. C'est aussi l'expérience de plusieurs séries : Fawcett (13), Bank et Marks (5), Kallehauge (21) et Kay (22) quoique ces deux derniers auteurs aient rapporté quelques rares cas où le test de Hollander est négatif en dehors même d'un Z.E.

Pour comprendre qu'un U.A. puisse se voir chez le vagotomisé en dehors d'une persistance de stimulation vagale, il convient de se rappeler que les facteurs

de l'ulcérogénèse sont multiples (M. Mignon, Congrès de Chirurgie, 1974) (29),

* Enfin, dernières questions quant à la signification d'un test de Hollander positif, traduit-il forcément une vagotomie incomplète ?

Existe-t-il une corrélation entre la réponse à l'insuline et l'importance du tronc vagal retrouvé ?

Ce sont des questions auxquelles il est particulièrement difficile de répondre; à ce titre, la série de Fawcett est particulièrement intéressante (13) : il retrouve sur 59 observations de réintervention par voie abdominale pour ulcère anastomotique après vagotomie et drainage chez des patients tous Hollander positif :

- 32 fois, un gros tronc vagal postérieur (54 %)
- 14 fois, un tronc vagal antérieur et postérieur (24 %)
- 4 fois seulement un tronc antérieur distinct (7 %)
- 9 fois seulement quelques filets nerveux (15 %)

Ces remarques sont importantes dans la mesure où les constatations anatomiques, lors de la révision de la vagotomie, commandent, en grande partie, le pronostic ultérieur. En effet, la négativation du test de Hollander est obtenue dans 78 % des cas chez ceux chez qui un gros tronc vagal postérieur a été trouvé alors que chez les autres malades, la négativation n'est obtenue que dans 40 % des cas.

Les mauvais résultats sont bien plus fréquents chez les sujets restant Hollander positif après la réintervention que chez les autres; en effet, seulement 24 % des malades ayant un résultat satisfaisant sont

Hollander positif alors que 62 % des malades ayant un mauvais résultat sont Hollander positif.

B) La recherche d'une hyperstimulation gastrique

est une préoccupation majeure lors de la survenue de tout ulcère anastomotique, à plus forte raison si le malade a déjà subi plusieurs interventions successives pour traiter sa maladie peptique.

Sous le vocable d'hyperstimulation gastrique, peuvent se ranger plusieurs conditions anatomo-cliniques :

- Le syndrome de Zollinger-Ellison proprement dit, appelé encore Z.E. de type II qui correspond à une prolifération des cellules D des îlots de Langerhans.
- Le Z.E. de type I correspondant à une hyperplasie des cellules à gastrine au niveau de l'antrum.
- "L'exclusion antrale", "retained antrum" des auteurs anglo-saxons, résultat d'une intervention exceptionnellement pratiquée en Europe, mais surtout aux U.S.A. qui conduit à exclure totalement l'antrum en le laissant en continuité avec le duodénum. Avec ce montage, des valeurs de sécrétion acide et des taux de gastrine élevés ont été rapportés à des niveaux faisant discuter un authentique Z.E.

Pour plus de simplicité, nous ne développerons ici que les éléments d'orientation pour le diagnostic de syndrome de Z.E. en insistant surtout sur ce diagnostic chez un malade déjà opéré.

Eléments d'orientation pour le diagnostic de syndrome de Z.E.

a- Cliniquement :

l'association d'une maladie ulcéreuse particulièrement évolutive à une diarrhée, la survenue précoce de l'ulcère anastomotique (moins de deux mois après l'intervention dans 2 de nos observations), doivent orienter vers ce diagnostic.

Cependant, les signes cliniques peuvent être moins éloquents et le diagnostic de Z.E. doit être éliminé devant tout U.A.

b- Le tubage gastrique

peut permettre de suspecter très fortement le diagnostic; toutefois, autant les valeurs sécrétoires dans le syndrome de Z.E. sont bien définies chez les malades non opérés : sécrétion des I2H nocturnes supérieure à 100 mEq (Ellison et Wilson (12)).

- débit acide libre basal supérieur à 15 mEq/h (Aoyagi et Summerskill (2), Bernades, Mignon et Al. (7)).
- concentration acide basale supérieure à 100 mEq/l (Bader et Bonfils (4)).
- rapport entre débit basal et débit acide sous stimulation supérieure à 60 %.

autant il est plus difficile de préciser des valeurs diagnostiques chez les malades opérés, les séries étant faibles et l'étude de la sécrétion gastrique plus difficile. On retient habituellement comme évocateurs les éléments suivants :

-- un débit acide basal supérieur à 5 mEq/h retrouvé chez 5 des 6 Z.E. de notre étude; un tel débit basal est retrouvé chez 23 % seulement des U.A. sans Z.E.

Ce sont des résultats voisins que rapportent Aoyagi et Summerskill (2) puisqu'un débit acide basal supérieur à 5 mEq/h est noté chez 55 % de leurs Z.E. et seulement chez 6 % des U.A. sans Z.E.

- en basale, dans 5 cas sur 6, la concentration acide maximale dépasse 85 mEq/l alors que ce taux n'est atteint que chez 6 des 64 ulcéreux anastomotiques "non compliqués".
Des valeurs inférieures ne doivent pas pour autant faire rejeter le diagnostic; le 6ème malade porteur d'un Z.E. n'a qu'un débit acide libre basal de 2,06 mEq/h avec une concentration acide maximale de 20 mEq/l.
- un rapport entre la sécrétion acide basale et la sécrétion acide stimulée supérieur à 60 % a été aussi avancé comme évocateur d'hypergastrinémie puisque, théoriquement, les cellules pariétales gastriques, déjà sollicitées en permanence par un taux élevé de gastrine endogène, ne seraient plus capables de répondre à une stimulation surajoutée. Ce critère est souvent mis en défaut et, en ce qui nous concerne, 3 de nos Z.E. confirmés, font exception à cette règle et ont des $\frac{B.A.O.}{M.A.O.}$, respectivement égaux à 50 %, 45 % et 28%.
Il faut tout de même remarquer que si chez ces malades les concentrations en basale et sous stimulation varient peu, les différences quant aux débits peuvent être dues à des fuites de liquide gastrique à travers l'anastomose.

c- Les dosages sanguins

consistent essentiellement en des dosages du calcium sanguin et de la gastrinémie.

- une hypercalcémie due à un adénome parathyroïdien peut être associée à un adénome pancréatique sécrétant de la gastrine dans le cadre de la poly-adénomatose de Wermer; une calcémie élevée chez un malade ayant une symptomatologie ulcéreuse doit faire rechercher un Z.E.; c'est le cas du Z.E. qui a les valeurs sécrétoires les plus basses de notre

groupe de Z.E. authentiques,

-- les dosages de la gastrinémie plasmatique basale confirment très souvent un diagnostic évoqué cliniquement et sur les données du tubage. Ils sont supérieurs à 200 pg/ml chez tous les Z.E. de notre série.

Toutefois, les cas limites ne sont pas rares et, après avoir renouvelé les dosages de gastrinémie à jeun, on aura recours aux tests de provocation gastrinique.

d- Les tests de provocation gastrinique

ont d'abord utilisé la perfusion de calcium (31) puis le test à la secrétine (20) qui permettrait de différencier les malades ayant un Z.E. chez qui la secrétine entraîne une augmentation de la sécrétion acide et de la gastrinémie, des sujets normaux ou ulcéreux sans Z.E., l'administration de secrétine chez ces derniers entraînant une baisse de la gastrinémie et de la sécrétion acide. Ce test aurait également le mérite, mais nous n'en avons pas l'expérience, de différencier les malades ayant une hypergastrinémie en rapport avec une exclusion de l'autre des Z.E.

Il existe, cependant, des cas difficiles où le test est peut-être négatif : absence d'augmentation, voire diminution de la gastrinémie (Bonfils, Mignon, Accary (10)).

Dans ces cas, il faut savoir répéter l'épreuve, essayer la perfusion de calcium, enfin, recourir à la laparotomie : exploration du pancréas, biopsies antrales, voire hémi-pancréatectomie gauche de principe pour rechercher des microadénomes ou une hyperplasie des cellules D.

--

CHAPITRE IV

INTERET PRONOSTIQUE DU TUBAGE

L'ulcère anastomotique est considéré le plus souvent comme une faillite du procédé chirurgical, choisi pour traiter la maladie ulcéreuse duodénale primitive. Il est d'ailleurs courant que cette opinion soit partagée aussi bien par le malade qui revoit exceptionnellement le chirurgien qui l'a opéré initialement que par les chirurgiens eux-mêmes.

C'est souvent le cas en effet, qu'il s'agisse, soit d'un acte technique incomplet (vagotomie incomplète, persistance de tissu antral, méconnaissance d'un Z.E.), soit d'une erreur d'indication opératoire, tel malade relevant, peut-être, d'un autre geste que celui appliqué ou de l'association de plusieurs gestes : vagotomie plus antrectomie ou gastrectomie des 3/4.

On sait en effet, que la vagotomie ne donne pas le même pourcentage de réduction sécrétoire chez tous les ulcéreux duodénaux : celle-ci peut varier de 10 à 100 % (Gillespie (17)).

Giles et Clark (14) ont montré également que chez certains vagotomisés, l'introduction d'une solution d'acides aminés dans l'antre, était capable de produire des valeurs sécrétoires acides aussi importantes que la réponse histaminique maximale de ces malades avant vagotomie.

Etant donné l'absence de critères sécrétoires fiables permettant de sélectionner un type de chirurgie pour chaque malade et se basant sur l'opinion communément admise que, plus la sécrétion est importante, plus la maladie est virulente, on a cherché à définir à partir du dé-

bit acide maximal sous stimulation (M.A.O. ou P.A.H. selon le mode de calcul), des valeurs seuil permettant de dépister les sujets à haut risque.

Tel est le but poursuivi par Kronborg (24) qui, à partir d'une série de 500 ulcéreux duodénaux vagotomisés suivis pendant 6 à 8 ans et répartis en fonction des résultats cliniques, obtenus en 3 groupes :

- malade ayant récidivé,
- dyspeptiques sans U.A.
- bien portants,

tente de savoir avec quelle chance cette évolution aurait pu être prévue dès le tubage pré-opératoire ou, tout au moins, dans l'étude post-opératoire précoce (6 à 8 jours après l'intervention).

Le risque d'avoir un U.A. est

- de 21 % chez ceux qui ont un P.A.H. pré-opératoire supérieur à 46,1 mEq
- de 25 % chez ceux qui ont un P.A.H. post-opératoire supérieur à 20 mEq
- de 16 % chez ceux qui ont une réduction sécrétoire inférieure à 70 %.

Par contre, les ulcéreux qui ont, en pré-opératoire, un P.A.H. inférieur à 46,1 mEq et, en post-opératoire inférieur à 20,7 mEq, auront 95 chances sur 100 de ne pas avoir d'U.A.

Avec des arguments de même ordre, Kronborg sépare les malades ayant un U.A. de ceux se plaignant d'une simple "dyspepsie" sans récurrence. 74 % des malades du groupe des U.A. ont un P.A.H. post-opératoire supérieur à 20,7 mEq alors que seulement 27 % des dyspeptiques dépassent cette valeur.

Cowley, Spencer et Baron (11) qui contestent cette étude en se basant sur un nombre de sujets beaucoup

plus petit rejoignent Kronborg en se basant sur la réduction du P.A.H. après l'intervention, une réduction inférieure à 60 % laisserait craindre la survenue d'un U.A.

Pour tirer bénéfice de l'étude de Kronborg, il faudrait, peut-être, se baser sur un tubage pré-opératoire systématique permettant de proposer aux sujets à haut risque (P.A.H. supérieur à 46,1 mEq) une vagotomie associée à une antrectomie, intervention qui, statistiquement (Gillespie (17)), aboutit à un plus fort pourcentage de réduction sécrétoire et suivre ainsi ultérieurement ces malades pour savoir s'ils récidivent dans une proportion moindre qu'après vagotomie plus pyloroplastie.

- ° -

CONCLUSION

Une des premières conclusions de ce travail concerne la valeur diagnostique de l'étude de la sécrétion gastrique acide chez un opéré de l'estomac suspect d'avoir développé une récurrence ulcéreuse post-opératoire; sur ce point, nos résultats s'accordent parfaitement avec ceux de Baron et indiquent clairement la persistance d'une sécrétion gastrique élevée habituellement, en cas de récurrence post-opératoire. Toutefois, bien entendu, il peut exister des valeurs de débits acides élevées dans le post-opératoire précoce chez des sujets n'ayant pas, ou pas encore, développé de récurrence ulcéreuse. Ceci n'est d'ailleurs pas, en aucun cas, étonnant, si on tient compte d'abord des difficultés à assurer un recueil tout à fait exact de la sécrétion gastrique chez les malades opérés, d'autre part de l'ignorance dans laquelle on est de la quantité d'acide nécessaire pour que s'installe une lésion ulcéreuse digestive. C'est bien d'ailleurs pourquoi, plus que la notion absolue de débit acide post-opératoire élevé, c'est la connaissance de la réduction de la sécrétion gastrique acide par rapport à sa valeur pré-opératoire, par l'acte chirurgical, qui a de l'importance, aussi, faisons-nous nôtres les conclusions de Kronborg attribuant une valeur pronostique aux données sécrétoires post-opératoires, tant pour elles-mêmes que par leur rapprochement aux valeurs pré-opératoires.

Sur le plan de la connaissance du mécanisme physio-pathologique de la récédive ulcéreuse, les résultats de cette étude sont de valeur inégale; certes, grâce à la mesure de la sécrétion basale acide ayant permis de déclancher des dosages de gastrinémie dans le plasma, nous avons pu, dans 7 cas, faire un diagnostic de Z.E.; par le test de Hollander (test à l'insuline), la persistance d'une innervation vagale résiduelle a été mise en évidence dans tous les cas de récédive ulcéreuse après vagotomie. Une nouvelle vagotomie a donc été indiquée dans tous les cas, apparemment avec succès puisque aucun de ces malades adressés par leur médecin-traitant au départ, ne nous a été renvoyé par la suite.

Cependant, cette étude ne nous a pas permis en raison, soit de l'insuffisance des informations reçues, soit des difficultés per opératoires, souvent rencontrées même par les meilleurs chirurgiens, d'établir une corrélation anatomo-fonctionnelle précise.

Par contre, à travers nos essais et à travers la littérature, il nous semble, au terme de cette thèse, que l'appréciation des résultats d'un test de Hollander après vagotomie tronculaire ou sélective, mais non hyper-sélective soit réalisée au mieux par la conjonction :

- d'une part des critères qualitatifs de Hollander,
- d'autre part des critères de débit acide après insuline proposés récemment par Gillespie.

L'utilisation du test peptavlon-insuline ne nous a pas donné satisfaction, nos résultats n'allant pas du tout dans le sens de ceux de Limbosch et Coll.

Qu'il nous soit permis, au terme de ce travail, de rappeler la nécessité :

- de mesurer la sécrétion gastrique acide basale et stimulée chez tout ulcéreux duodénal devenu chirurgical,
- d'étudier dans le post-opératoire, non immédiat (6ème, 9ème mois) la réduction sécrétoire apportée par l'acte chirurgical dont c'est, redisons-le, le premier but essentiel.

Cette exploration doit comporter, outre l'étude de la sécrétion basale, un test de Hollander (vagotomies hyper-sélectives exclues) et un test de stimulation maximale du fundus, un tel test pouvant se faire au cours d'une même épreuve. Ce n'est qu'à ce prix que l'on pourra peut-être reconnaître avant l'apparition de la récurrence ulcéreuse, voire avant la première intervention, les sujets à potentiel ulcéreux élevé et à haut risque de récurrence ulcéreuse post-opératoire.

o o o o
- o - o - o - o -

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADAM, R. WYCHULIS, JAMES T. PRIESLY, W.T. FOULK
A study of 360 patients with gastro-jejunal ulceration.
Surg. Gynecol. Obstetr. 1966, January, 89/99.
- 2 - AOYAGI T., SUMMERSKILLE H.J.
Gastric secretion with ulcerogenic islet-cell tumor.
Importance of basal acid output.
Arch. of Internal Medicine, 1966, 117, 667/672.
- 3 - BACHRACH W.H.
Laboratory criteria for the completeness of vagotomy.
Am. J. Dig. Dis. 1962, 7, 1071/1085.
- 4 - BADER J.P., BONFELS S.
Biological diagnosis of Z.E. syndrome.
in : Non insulin producing tumors of the pancreas : modern aspects on Z.E. syndrome and Gastrin. 1969.
Ed. Demling L. and Ottenjann R., Stuttgart, P. 335/355.
- 5 - BANK S., MARKS I.N., LOUW J.H.
Histamine and Insulin stimulated gastric acid secretion after selective and truncal vagotomy. 1967.
GUT, 8, 36/41.
- 6 - BARON J.H.
Gastric function tests.
in : Chronic duodenal ulcer. Edited by C. Wastell, 1972
P. 82/114, published by Butterworths, London.

- 7 - BERNADES P., MIGNON M., BENSALÉM R., DUBRASQUET M.,
BADER J.P., BONFILS S.
Discriminative interest of the study of basal acid secretion and pepsin-acid correlation in Z.E. and peptic ulcer.
Digestion, 1973, 9, 1/8.
- 8 - BERNIER J.J., VIDON N. et MIGNON M.
Intérêt d'une étude coopérative multicentre en vue d'établir une table des valeurs normales de la sécrétion gastrique acide en fonction du sexe, de l'âge et du poids.
Biol. Gastroent., 1973, 6, 287/296.
- 9 - BONFILS S., BERNADES P.
Z.E. syndrome : natural history and diagnosis.
Clinics in gastroenterology, Sept. 1974, P. 559/575.
Endocrine secreting tumours of the gastro-intestinal tract.
- 10 - BONFILS S., MIGNON M., ACCARY J.P.
The secretin provocation test in the Z.E. syndrome (abstract).
Gut 1974, 15, 10, P. 841.
- 11 - COWLEY D.J., SPENCER J., BARON J.H.
Acid secretion in relation to recurrence of duodenal ulcer after vagotomy and drainage.
Brit. J. Surg., 1973, 60, 7, 517/521.
- 12 - ELLISON, WILSON S.D.
The Z.E. syndrome; reappraisal and evaluation of 260 registered cases.
Annals of Surgery, 1964, 160, 512/528.
- 13 - FAWCETT A.N., JONSTON D., DUTHIE H.L.
Revagotomy for recurrent ulcer after vagotomy and drainage for duodenal ulcer.
Brit. J. Surg., 1969, 56, 111/116.

- I4 - GILES G.R., CLARK C.G.
Gastric secretion stimulated by meat extract in man, a test of antral function.
Scand. J. Gastroent., 1966, I, 159/166.
- I5 - GILLESPIE I.E., ELDER J.B., GILLESPIE G., KAY A.W.,
COMPBELL E.
The long term stability of the insulin test.
Gastroenterology, 1970, 58, 625/632.
- I6 - GILLESPIE G.
Analysis of basal acid secretion and its relation to the insulin response in normal and duodenal ulcer subjects.
New criterion for the insulin test.
Gastroenterology, 1972, 62/5, 903/911.
- I7 - GILLESPIE I.E., CLARK D.H., KAY A.W., TANKEL H.I.
Effect of antrectomy with gastrojejunostomy and antrectomy with vagotomy on the spontaneous and maximal acid output in man.
Gastroenterology, 1960, 38, 361/367.
- I8 - HIRSCHOWITZ B.I., SACHS G.
Reversal of Insulin inhibition of gastric secretion by intravenous injection of potassium.
AM. J. Dig. Dis., 1966, II, 217/230.
- I9 - HOLLANDER F.
The insulin test for the presence of intact nerve fibers after vagal operations for peptic ulcer.
Gastroenterology, 1946, 7, 607/614.
- 20 - ISENBERG J.I., WALSH J.H., PASSARO E.J., MOORE E.W.,
GROSSMANN M.I.
Unusual effect of secretion on serum gastrin, serum calcium and gastric acid secretion in a patient with suspected Z.E. Syndrome.
Gastroenterology, 1972, 62, 626/631.

- 21 - KALLEHAUGE H.E., AMDRUP E.
Gastric secretory patterns following selective vagotomy and drainage in patients with duodenal ulcer.
Acta. Chir. Scand. suppl. 1969, 396, 46/69.
- 22 - KAY A.W.
Memorial lecture : an evaluation of gastric acid secretion tests.
Gastroenterology, 1967, 53, 834/844.
- 23 - KRONBORG O.
Influence of the number of parietal cells on risk of recurrence after truncal vagotomy and drainage for duodenal ulcer.
Scand. J. Gastroent. 1972, 7/5, 432/431.
- 24 - KRONBORG O.
A follow up of patients operated for recurrence after vagotomy and drainage for duodenal ulcer.
Scand. J. Gastroent. 1972, 8/2, 123/128.
- 25 - KRONBORG O., PEDERSEN T., STADIL F., REHFEKD J.F.
The effects of beta adrenergic blockade upon gastric acid secretion and gastrin secretion during hypoglycaemia before and after vagotomy.
Scand. J. Gastroent. 1974, 9/2, 173/176.
- 26 - LIMBOSCH J.M., WOUSSEN-COLLE M.C., DE GRAEF J.
Acid and pepsin secretion in response to insulin after troncal vagotomy in man.
Digestion 1971, 4, 281/288.
- 27 - LIMBOSCH J.M., DE GRAEF J., GERARD A.
Effect of insulin on acid and pepsin secretion in vagotomized and non vagotomized patients already stimulated by Pentagastrin.
Scand. J. Gastroent. 1971, 2, 183/188.

- 28 - MASON M.C., GILES G.R.
The post operative insulin test failure to detect incomplete vagotomy in patients with high acid levels.
Brit. J. Surg. 1958, 55, 865.
- 29 - MIGNON M.
Physiopathologie des récidives ulcéreuses après vagotomie.
Chirurgie 1974 Communications : Tables rondes du 76ème Congrès français de chirurgie, Paris, Sept. 1974, Association Française de Chirurgie, Masson Ed.
- 31 - PASSARO E. Jr, BASSO N., WALSH J.H.
Calcium challenge in the Z.E. syndrome.
Surgery 1972, 72, 60/66.
- 32 - READ J., THOMPSON B.W., HALL W.H.
Conversion of Hollander test in man from positive to negative. beta adrenergic blockage with propranolol hydrochloride.
Arch. Surg. 1972, 104/4, 573/578.
- 33 - ROSS B., KAY A.W.
The insulin test after vagotomy.
Gastroenterology, 1962, 46, 379/386.
- 34 - SMITH I.S., GILLESPIE G., ELDER J.B., GILLESPIE I.E, KAY A.W.
Time of conversion of insulin response after vagotomy.
Gastroenterology 1972, 62, 4, 912/917.
- 35 - STEMPIEN S.J., LEE E.R., DAGRADI A.E.
Gastric acid inhibitory responses to induced hypoglycaemia in post-operative peptic ulcer patients.
Am. J. Gastroenterol. 1974, 62, 3, 214/220.
- 36 - VATIER J., CHERET A.M., BONFILS S.
Le dosage automatique de l'activité protéolytique du suc gastrique.
Biol. et Gastroent. 1969, I, 15/29.

- 37 - VATIER J., DUBRASQUET M.
Les techniques d'études de la sécrétion gastrique.
Recueil, expression des résultats, analyse.
Rev. Praticien, 1968, 18, 1361/1366.
- 38 - VENABLES C.W.
The value of endoscopy and secretion studies in the management of recurrent symptoms after surgery for peptic ulceration.
J. Roy. Coll. Surg. Edimb. 1973, 18/5, 297/302.
- 39 - WADDEL W.R.
The acid secretory response to histamine and insulin hypoglycaemia after various operations of the stomach.
Surgery 1957, 42, 652/658.
- 40 - WALSH J.H.
Use of radio immuno assay in endocrine G.I. tumours.
P. 643/657. In clinics in gastroenterology, Sept. 1974,
Endocrine secreting tumours of the gastrointestinal tract.
- 41 - WATKIN D.F.L., DUTHIE H.L.
Change in the post operative insulin test in relation to recurrent ulceration.
Gut 1971, 12, 303/310.
- 42 - YALOW R.S., BERSON S.A.
Radio immuno-assay of Gastrin.
Gastroenterology 1970, 58, 1/14.

--

Un certain nombre de références générales
ont été consultées :

BARON J.H.

The clinical application of gastric secretion measurement.
Peptic ulceration.

In clinics in gastroenterology, May 1973, P. 293/314.

MIGNON M., MARSAC J.

Contrôle vagal de la sécrétion acide et peptique de l'estomac.

Path. Biol. 1973, 21, 3, 309/327.

MIGNON M.

Indications et conceptions actuelles de l'exploration
fonctionnelle de l'estomac.

Revue des sciences médicales, 1975, 216, 7/24.

DE GRAEF J.

Critères d'efficacité de la vagotomie, méthodes per et
post-opératoires permettant d'apprécier le degré de dé-
nervation vagale de l'estomac après vagotomie.

In Chirurgie 75, Communications.

Tables rondes du 77ème Congrès français de chirurgie.

Paris 22 au 25 Sept. 1975, Association Française de Chi-
rurgie, Masson Ed.

- 63 -

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU, et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en date
du 14 Décembre 1973,

Le Président de l'Université de CAEN,

